Citokinek, citokin receptorok

Dr. Boldizsár Ferenc

Pécsi Tudományegyetem, KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

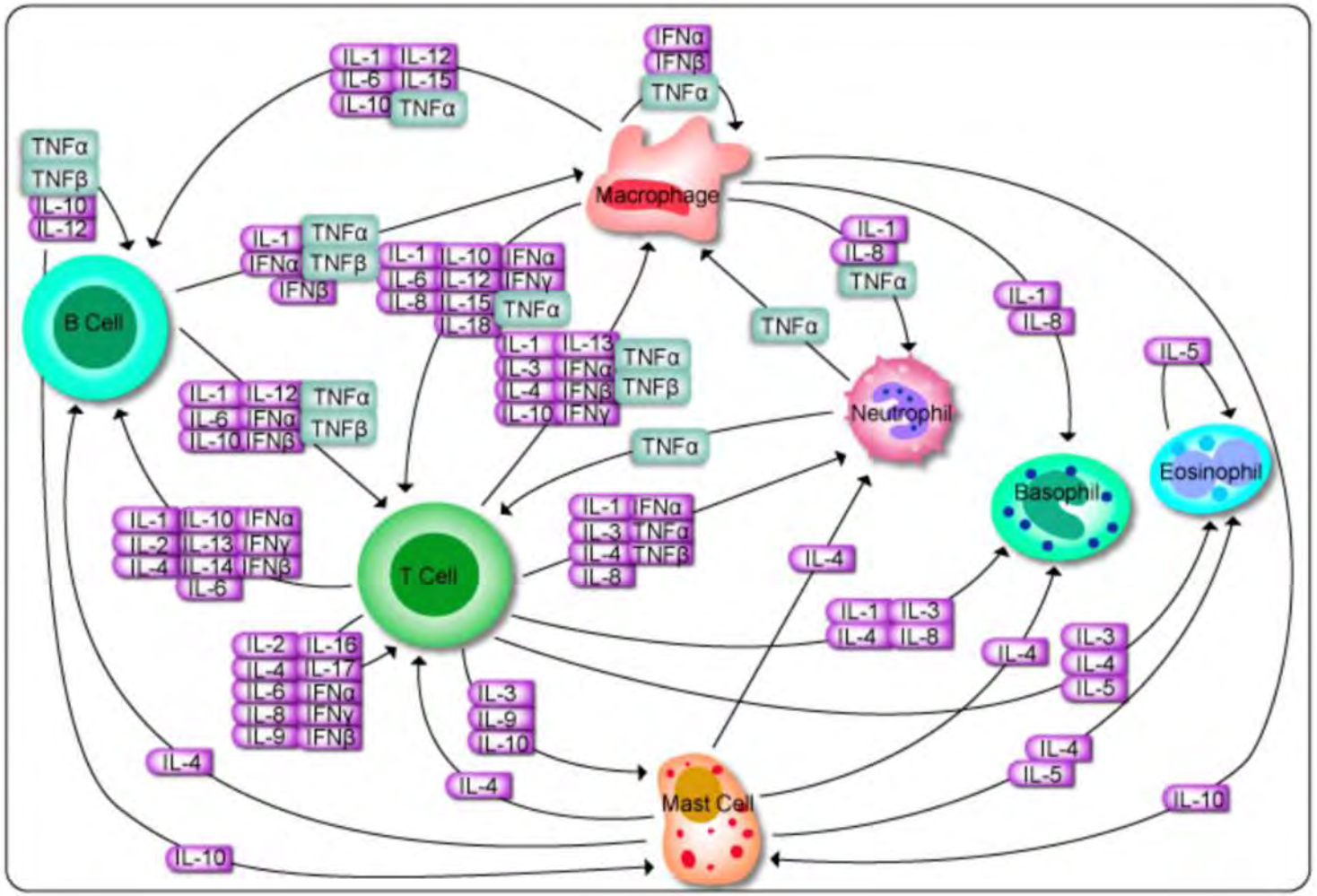
„Sejtek közötti és sejten belüli interakciók szerepe az immunválasz kialakításában és szabályozásában”
PhD-tanfolyam, 2024.

The interaction among cells of the immune response are mediated by 2 mechanisms:

1. By direct cell-cell interactions: through **adhesion molecules**

2. By low MW regulatory proteins, called **cytokines**: messengers of the immune system

Cytokine network

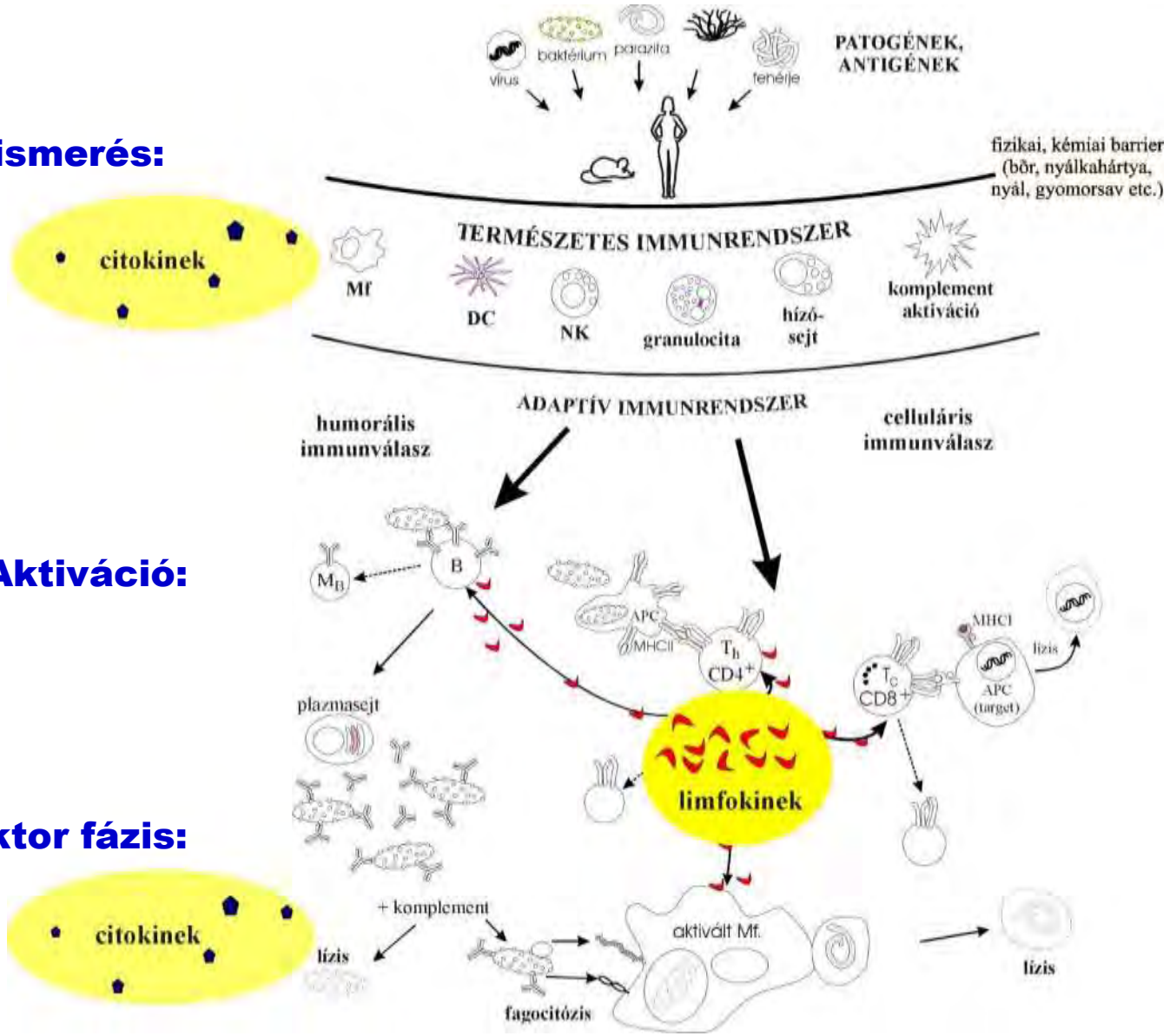


A citokinek az immunválasz minden fázisában hatnak:

Felismerés:

Aktiváció:

Effektor fázis:



A citokinek általános jellemzői:

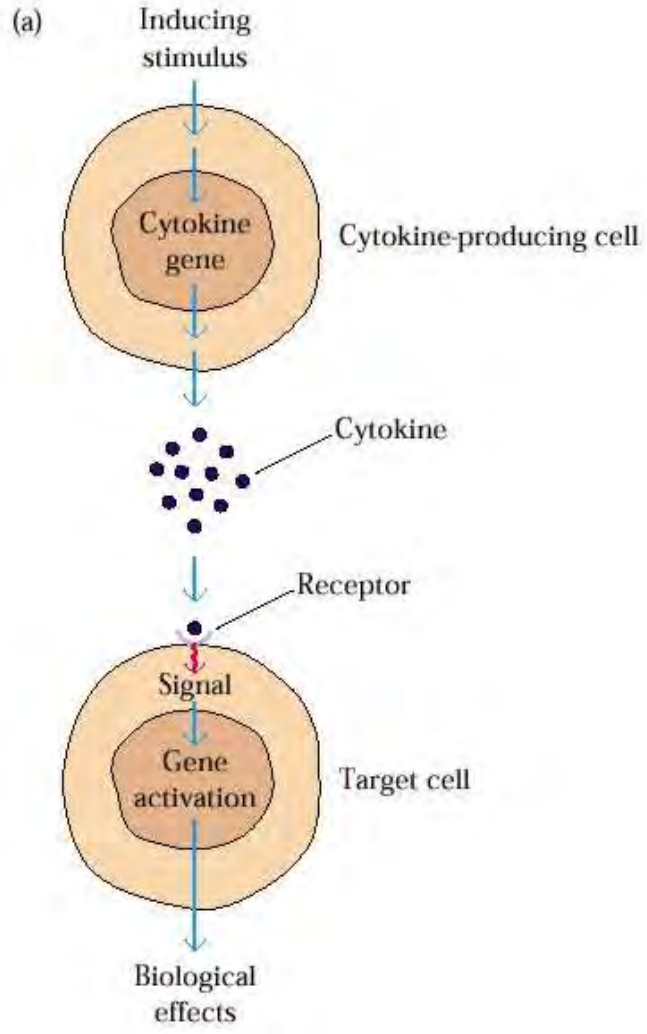
- Kis molekulasúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik:
  - információ továbbítás
  - immunválasz szabályozása
- Hatásmód: - átmeneti génaktiváció termékei
  - receptorokon keresztül
  - nagy affinitás
  - pikomoláris cc.-ban

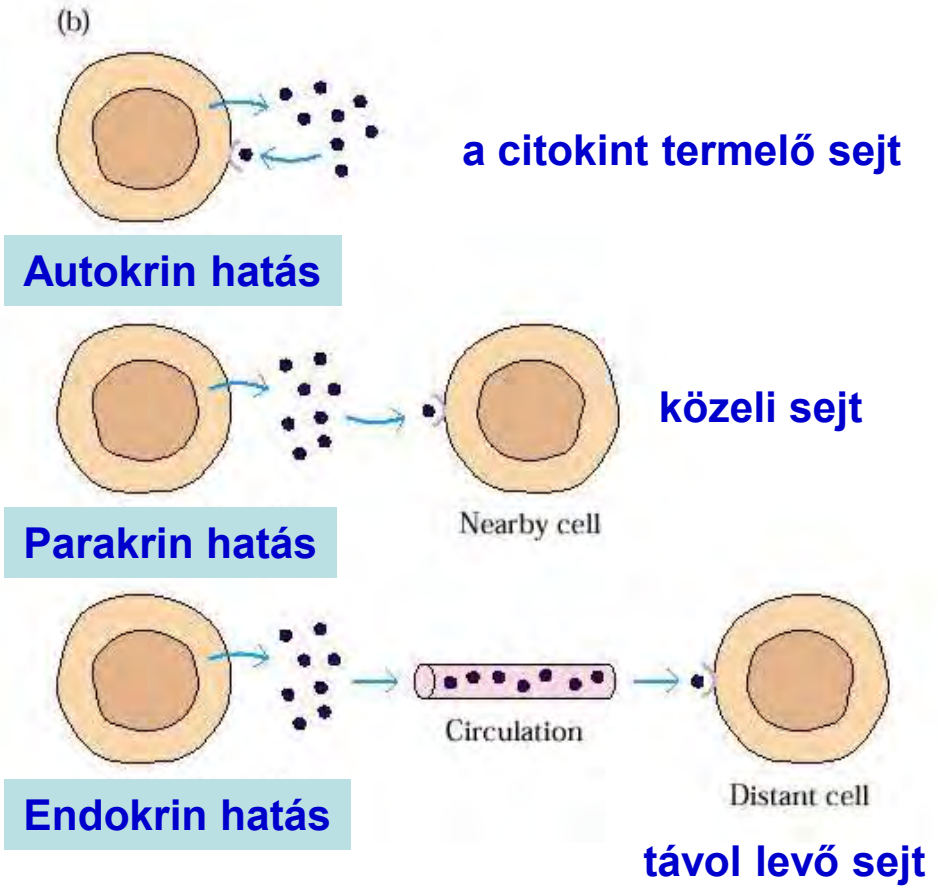
A citokinek funkcionális csoportosítása

I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFNα, IFNβ TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17 Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	Th1: IL-2,, INFγ, TNFβ, IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10, TGFβ, IL-35
III. Az immunsejtek érésére hatók	SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7

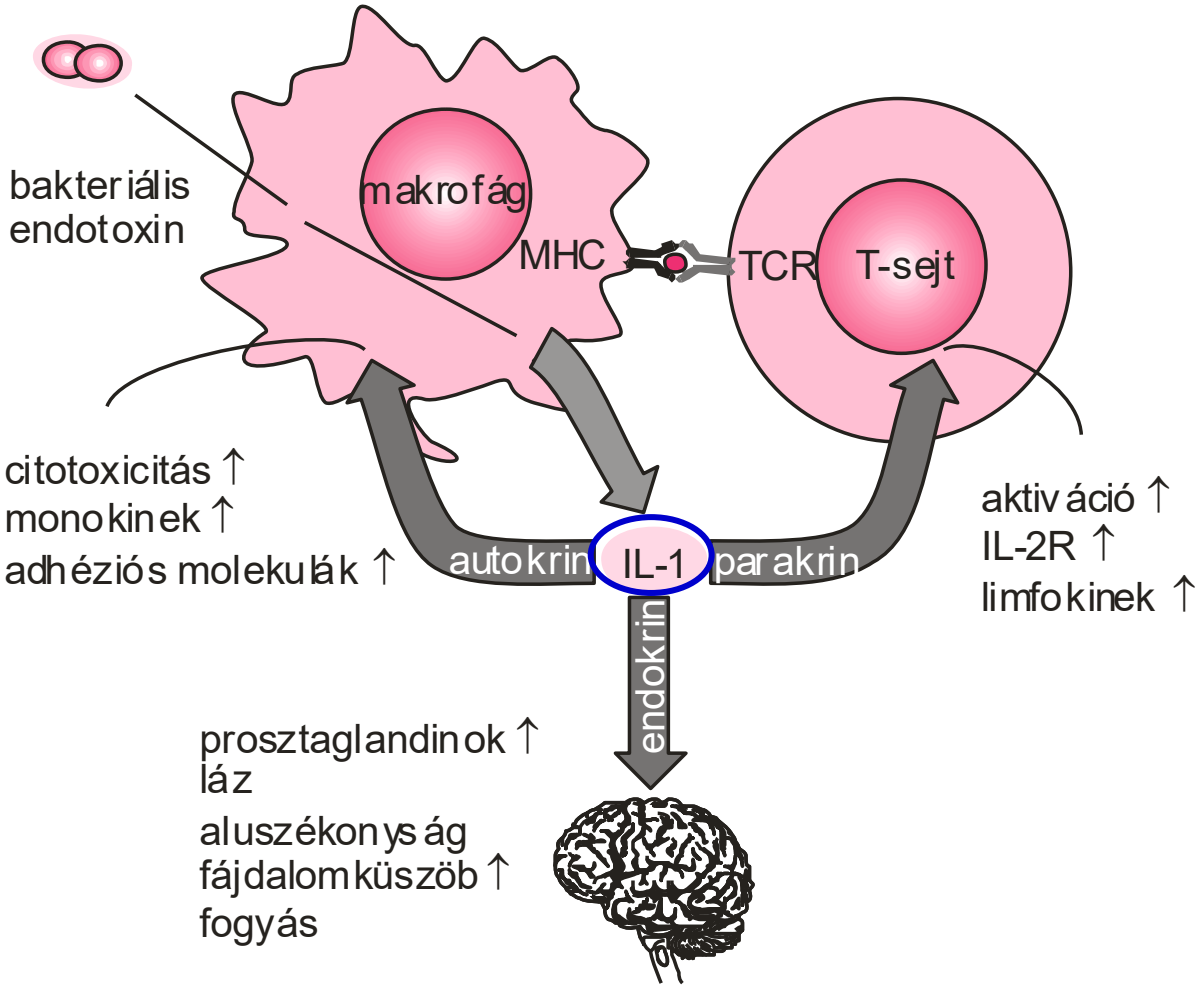
A citokinek hatásmódja I.:

Citokint termelő sejt: **Célsejt:**





Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



A citokinek hatásmódja II.:

Pleiotrop

Egy citokin különböző célsejten, különböző hatást vált ki

Redundáns

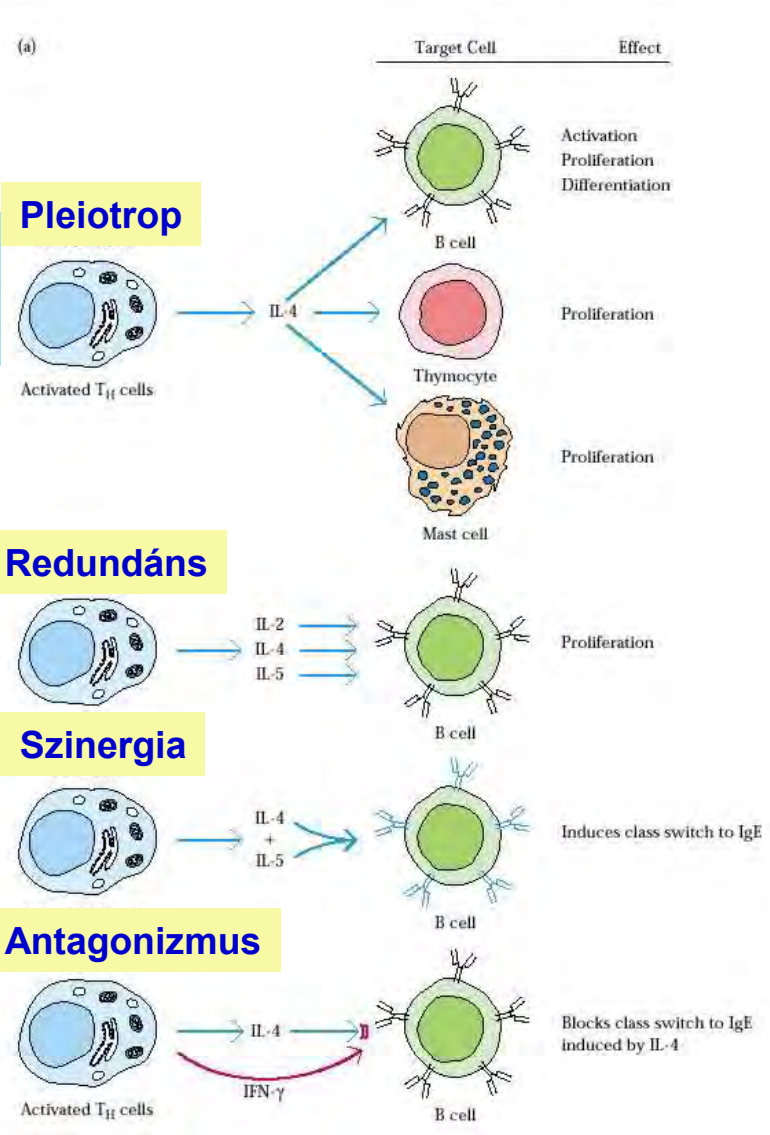
Több citokin hatása a célsejten azonos

Szinergia

Két citokin együttes hatása nagyobb a célsejten additiv hatásuknál

Antagonizmus

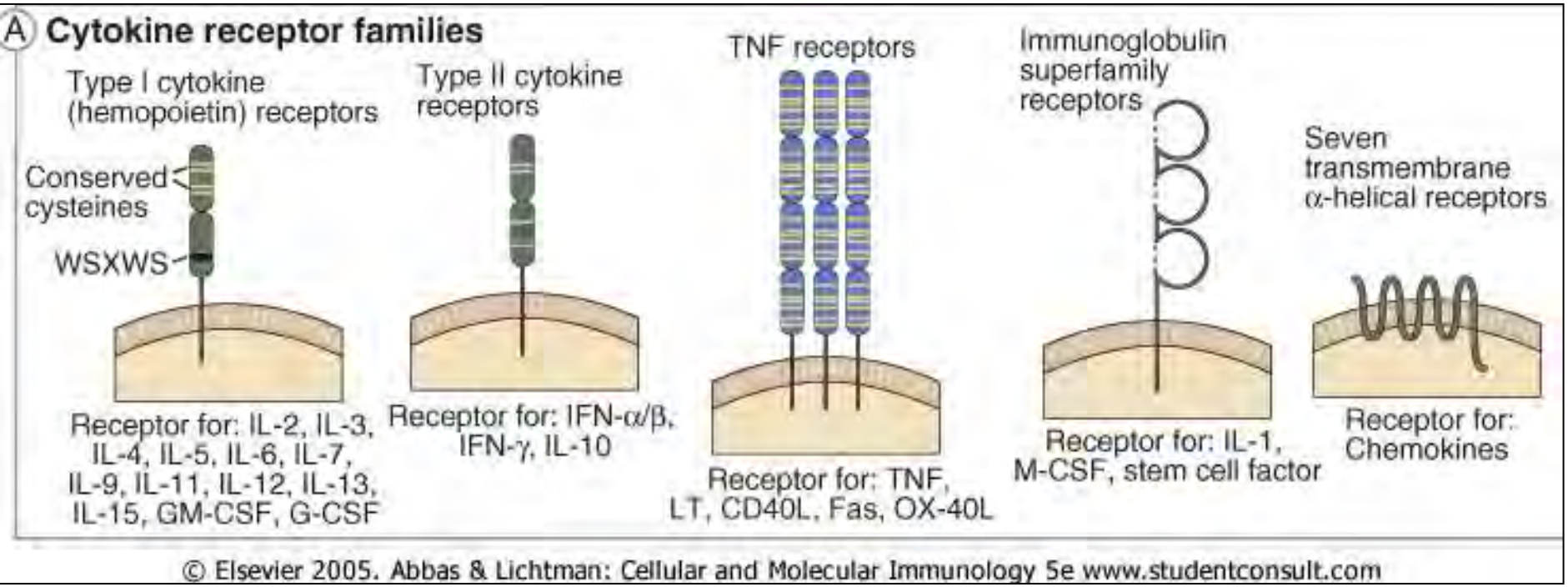
A célsejten egyik citokin gátolja a másik hatását



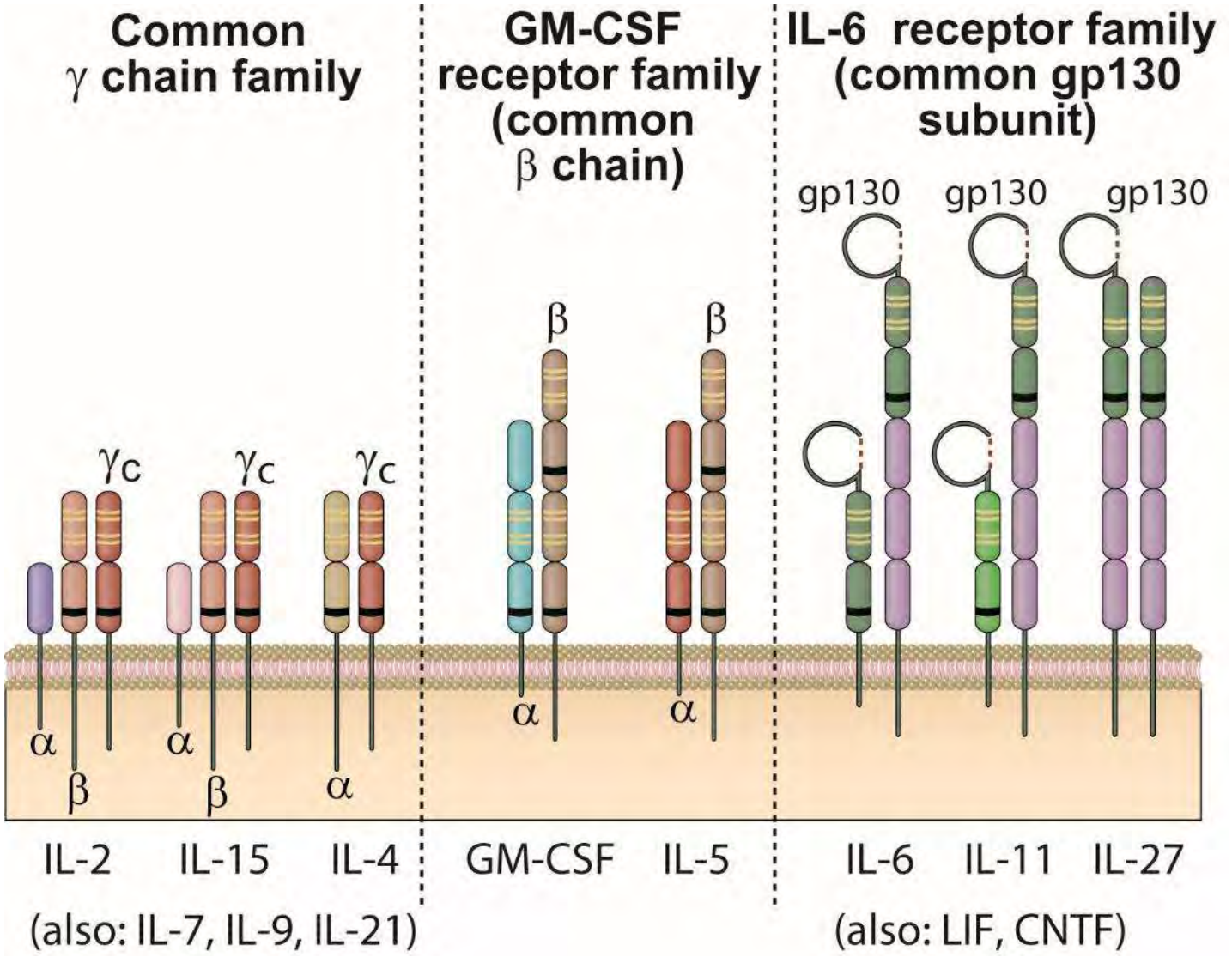
Kaszkád elindítása

Citokin receptorok

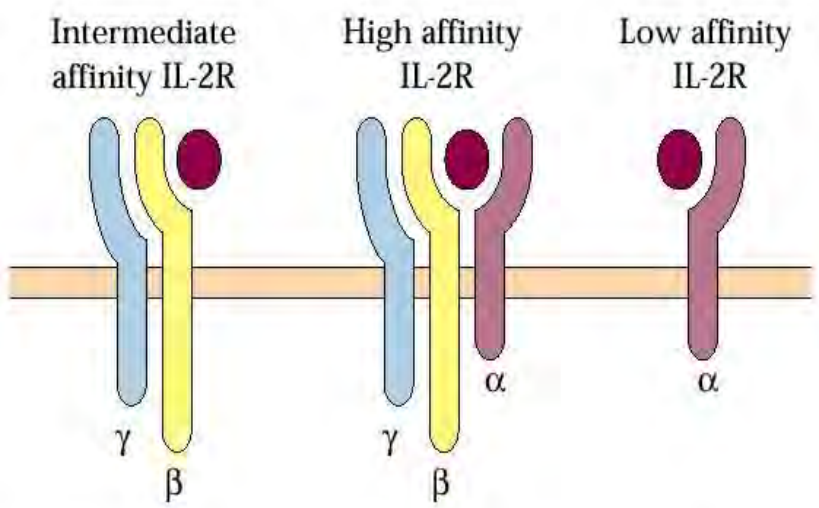
Citokin receptorok



A többláncú citokin receptorok jellemzői



IL-2 receptor láncok:



Subunit composition:	IL-2Rβ IL-2Rγ	IL-2Rα IL-2Rβ IL-2Rγ	IL-2Rα
Affinity constant (K_a):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant (K_d):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	NK cells Resting T cells (low numbers)	Activated CD4+ and CD8+ T cells Activated B cells (low numbers)	

Cytokine Induction of JAK-STAT Signaling

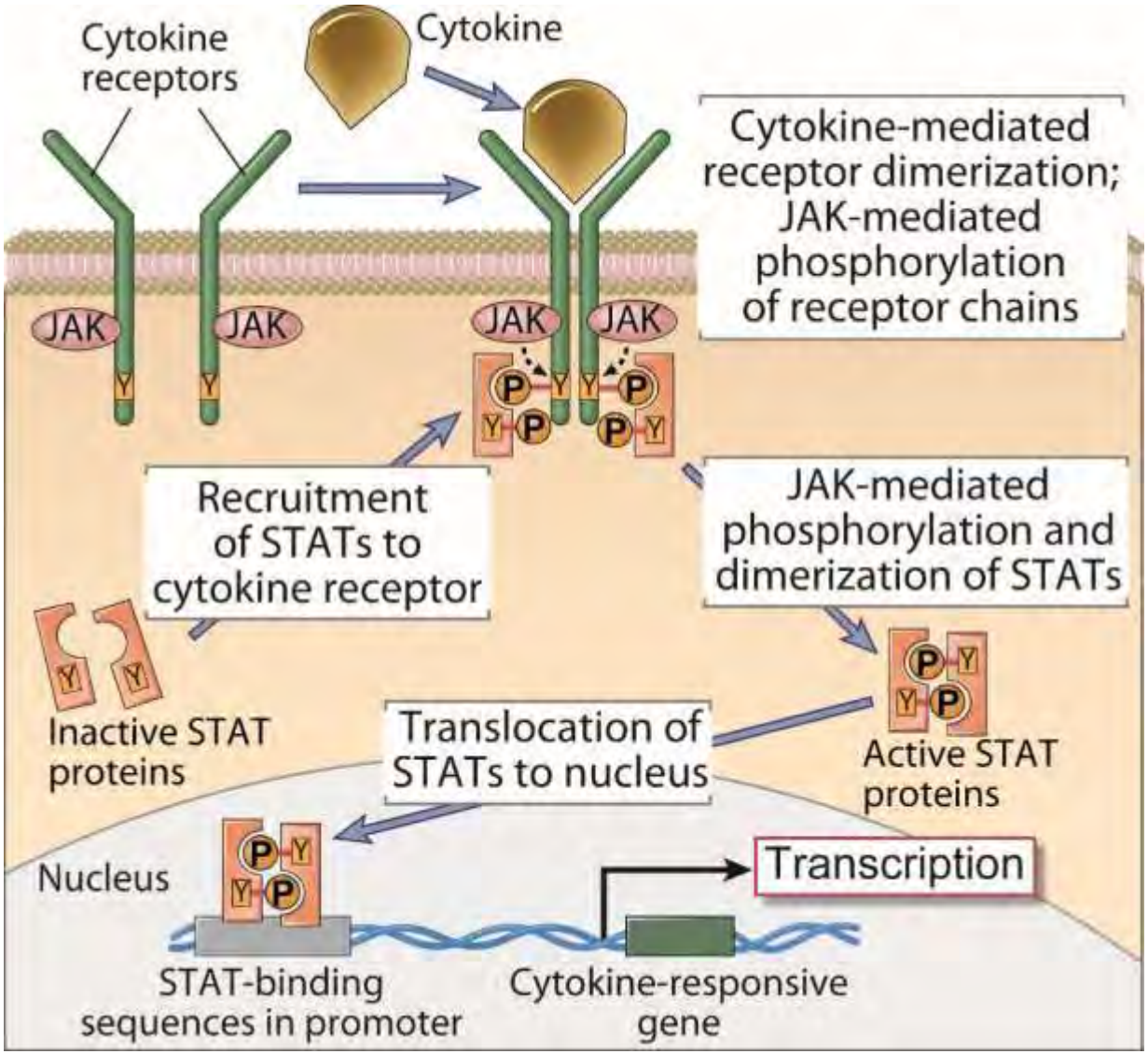


Fig. 7-25

TNF Receptor Signaling

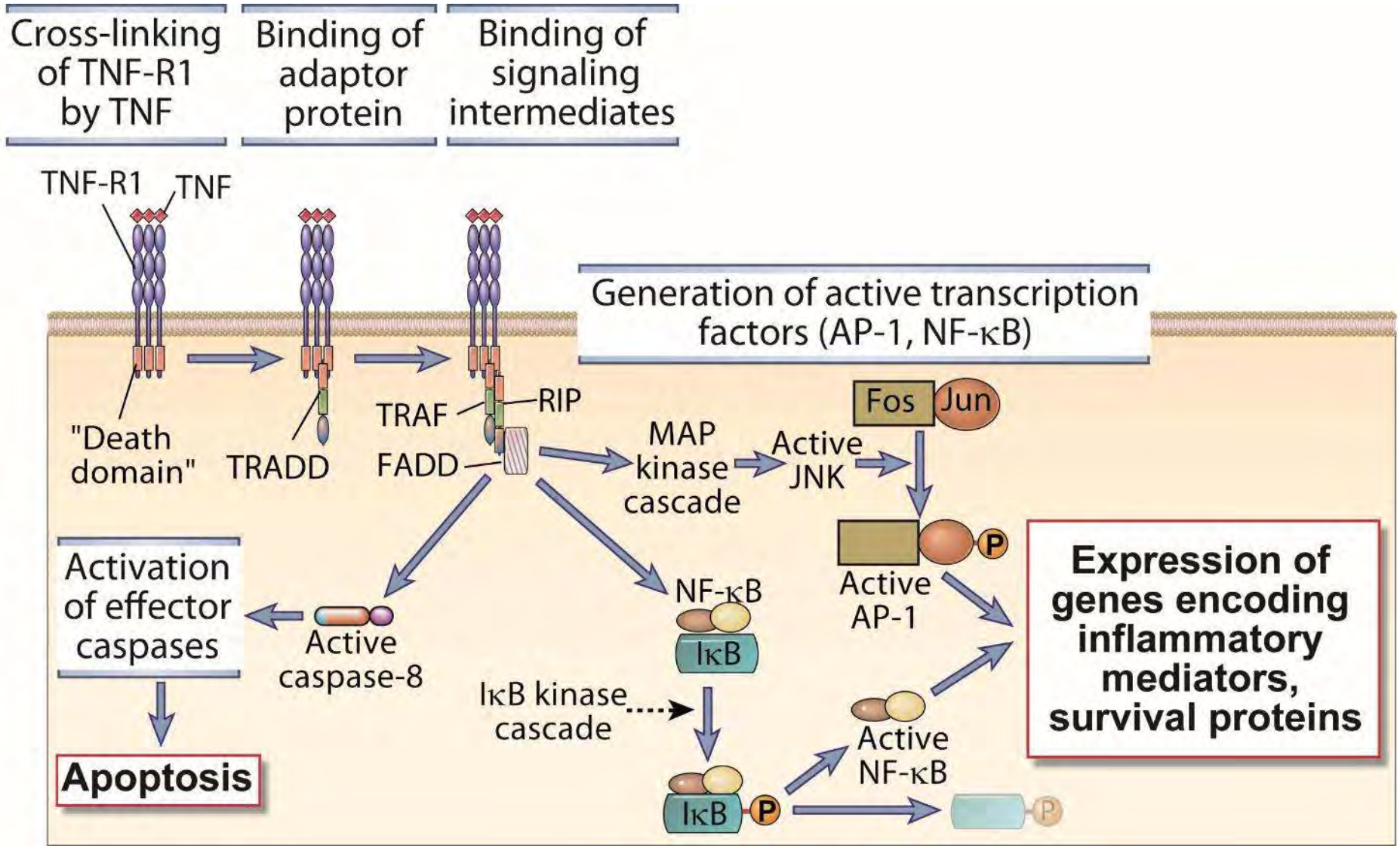
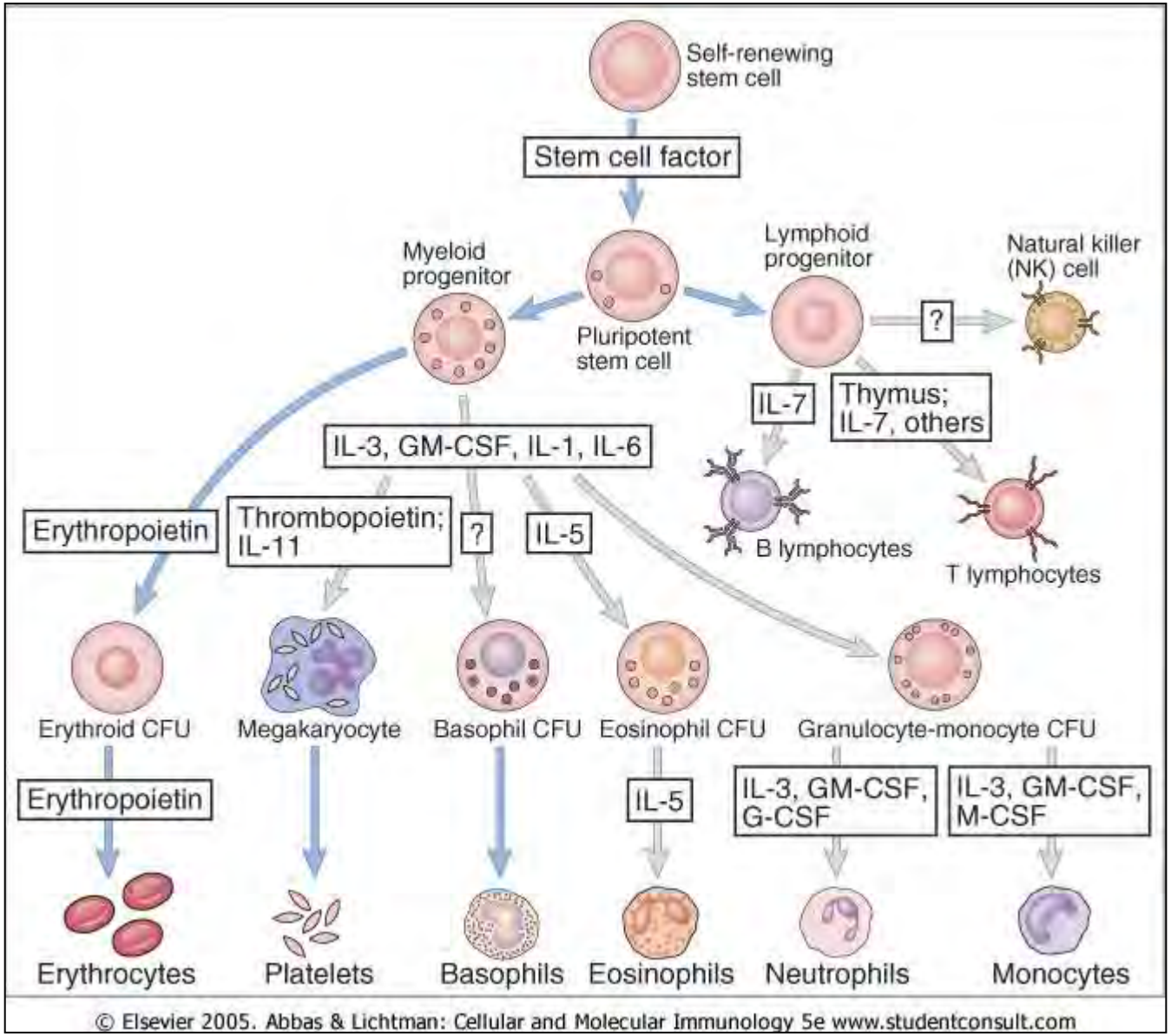


Fig. 7-24

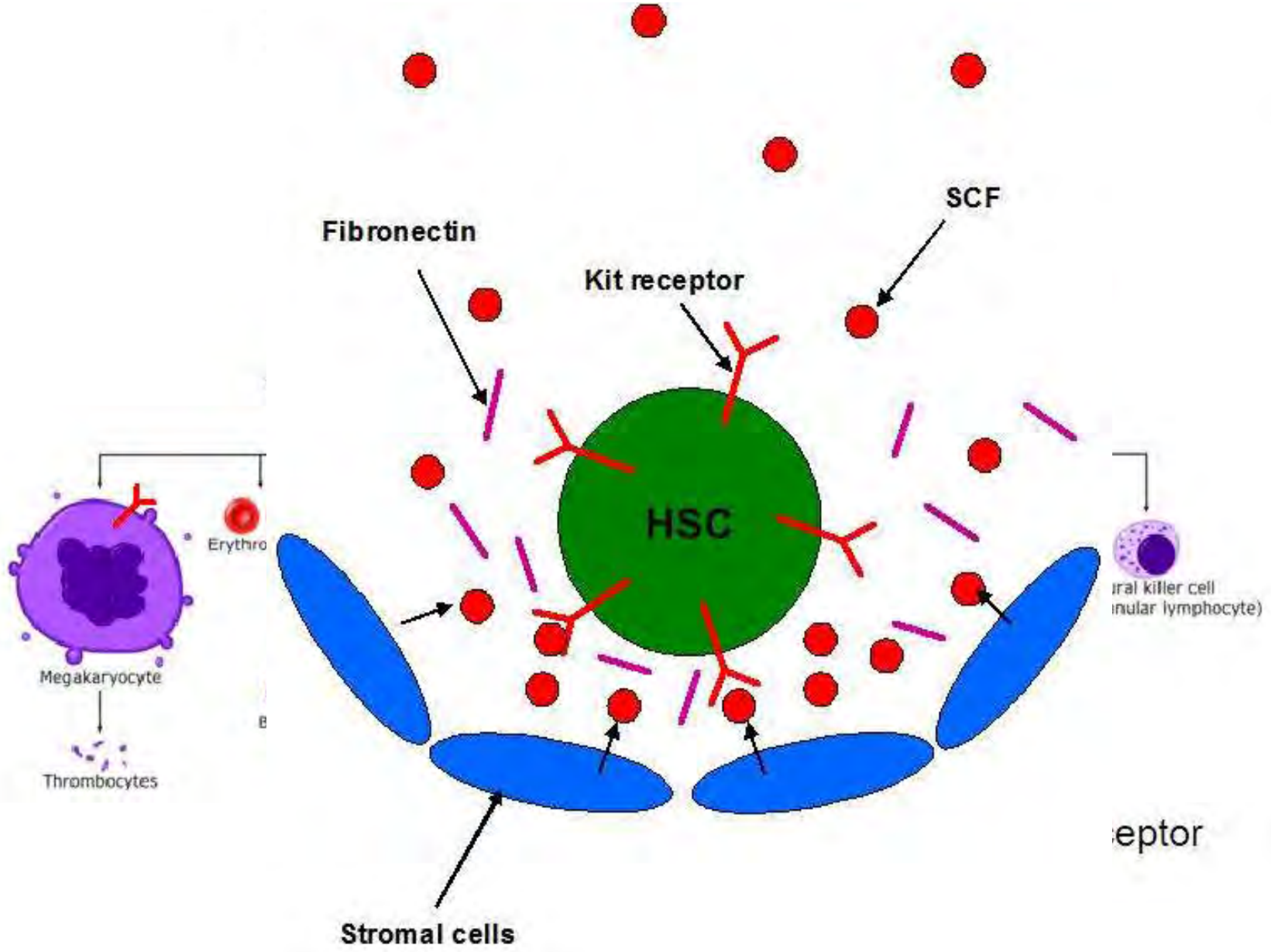
A citokinek funkcionális csoportjai:

1. Haematopoetikus citokinek – növekedési faktorok

Az immunsejtek érésére ható citokinek



Stem cell factor receptor = c-KitR



Immunsejtek érésére ható citokinek = hemopoetikus növekedési faktorok

CSF Colony Stimulating Factor
a csontvelpő progenitor sejtjeire hatnak

SCF, GM-CSF, IL-3 = multi-lineage (több-vonalon ható növekedési faktorok)CSF

M-CSF
G-CSF
EPO
TPO
IL-5

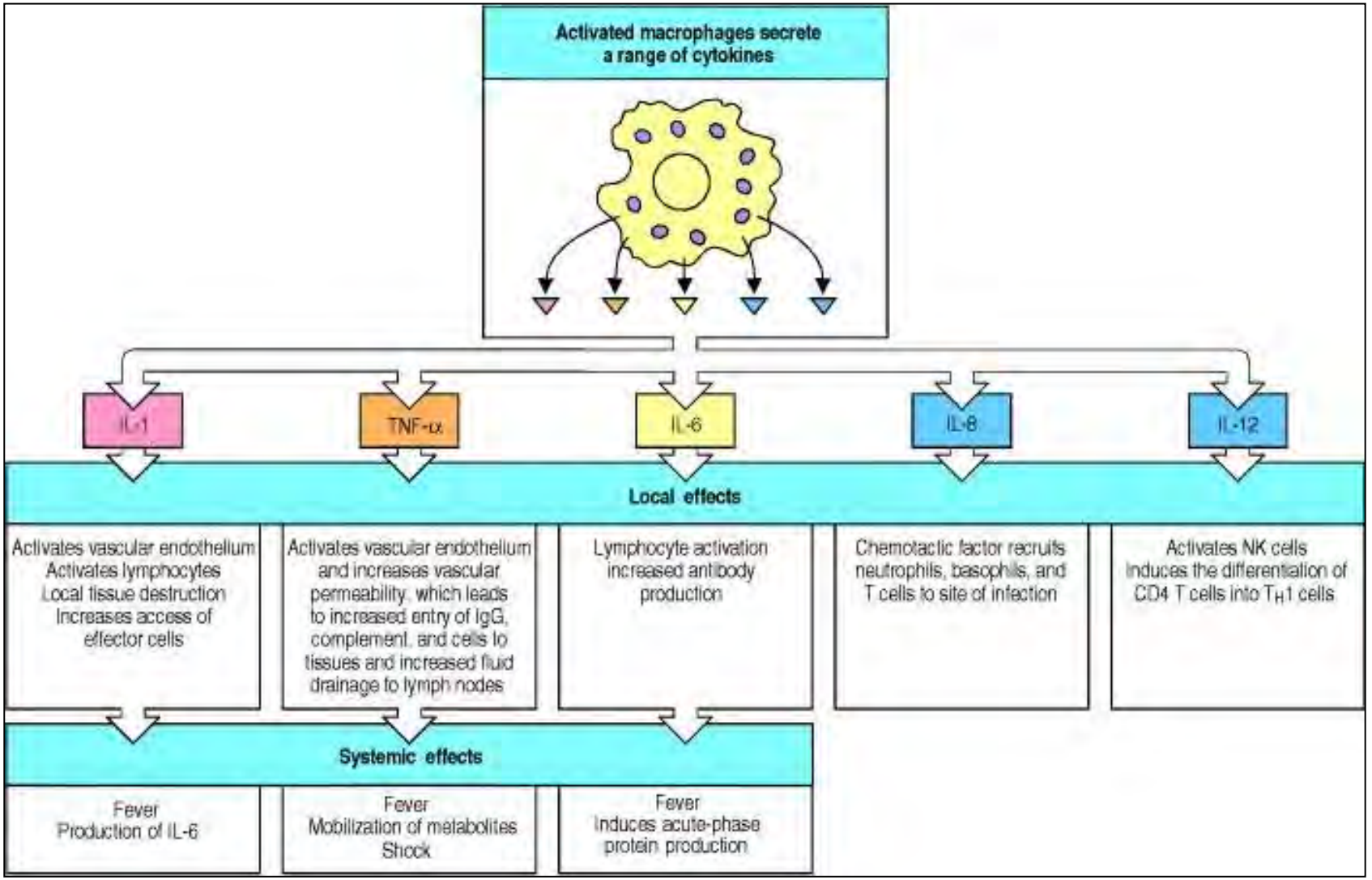
Lineage-specifikus (egy vonalra ható növekedési faktorok)
Hasonló szerkezet: monomer
4 α helikális rész

IL-7
T sejt
B sejt érés

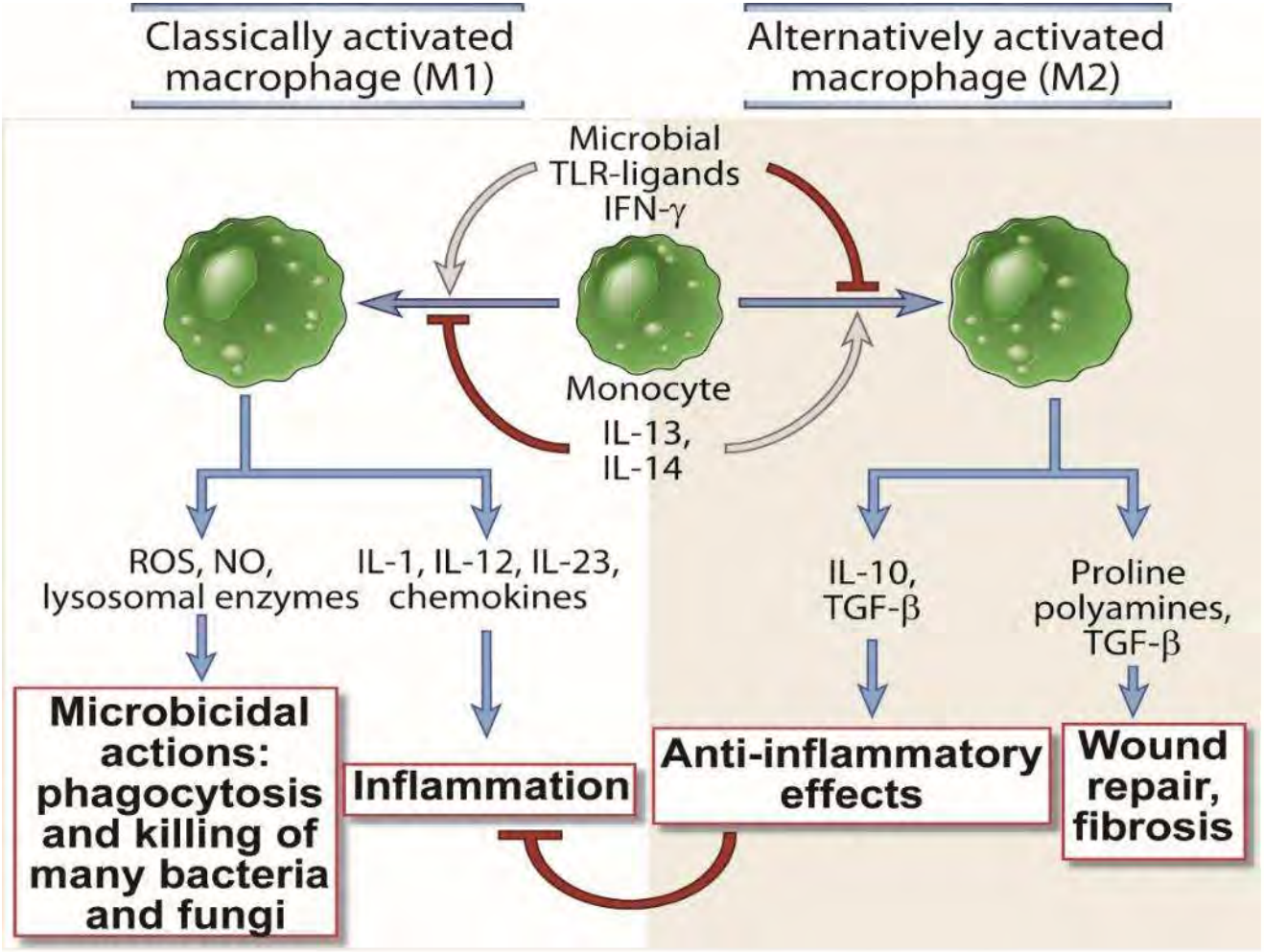
A citokinek funkcionális csoportjai:

2. Gyulladásos citokinek, kemokinek

I.1. A gyulladásos citokinek: TNFα, IL-1, IL-6 → az akut fázis reakció



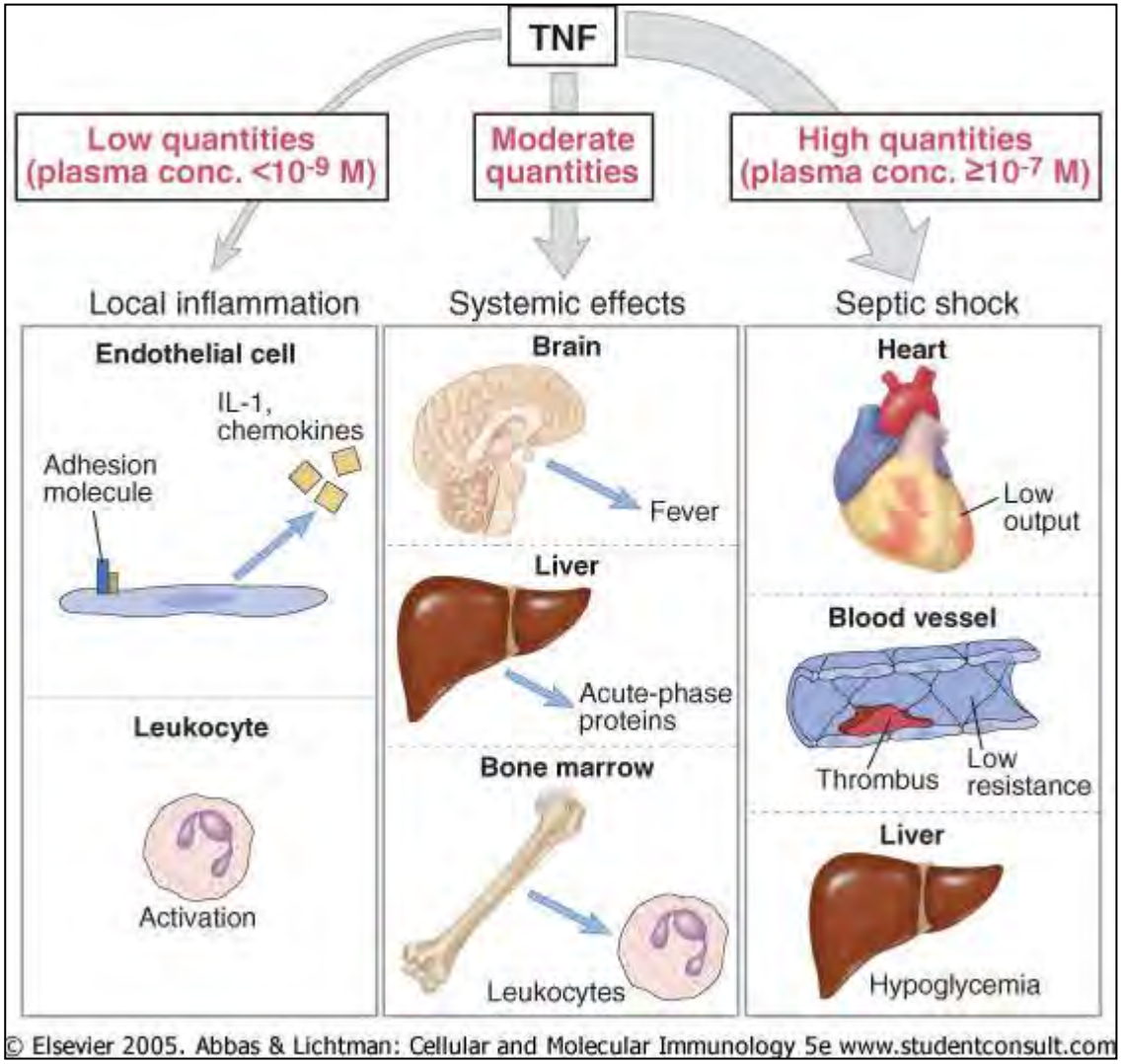
Makrofág polarizáció a gyulladásban



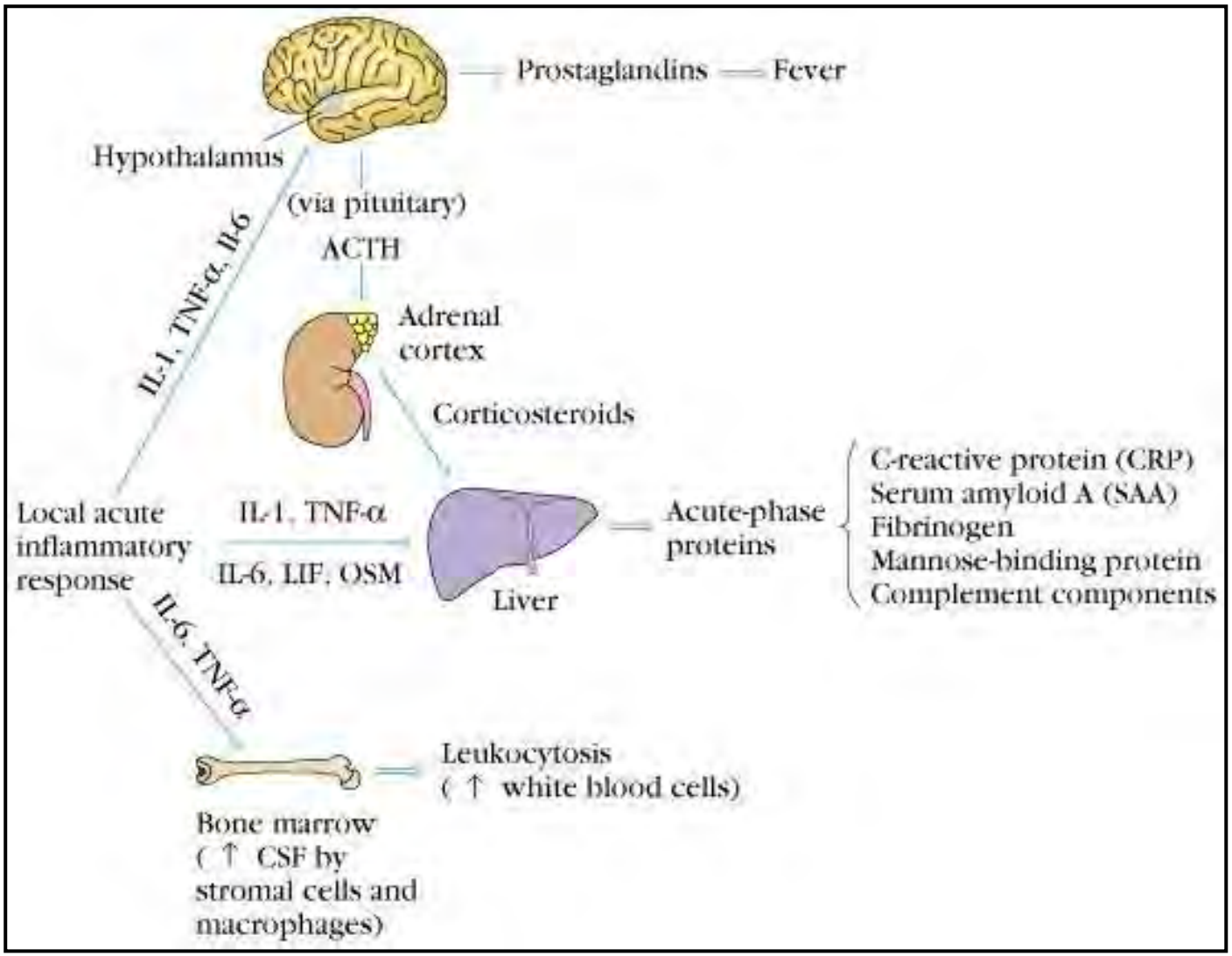
Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

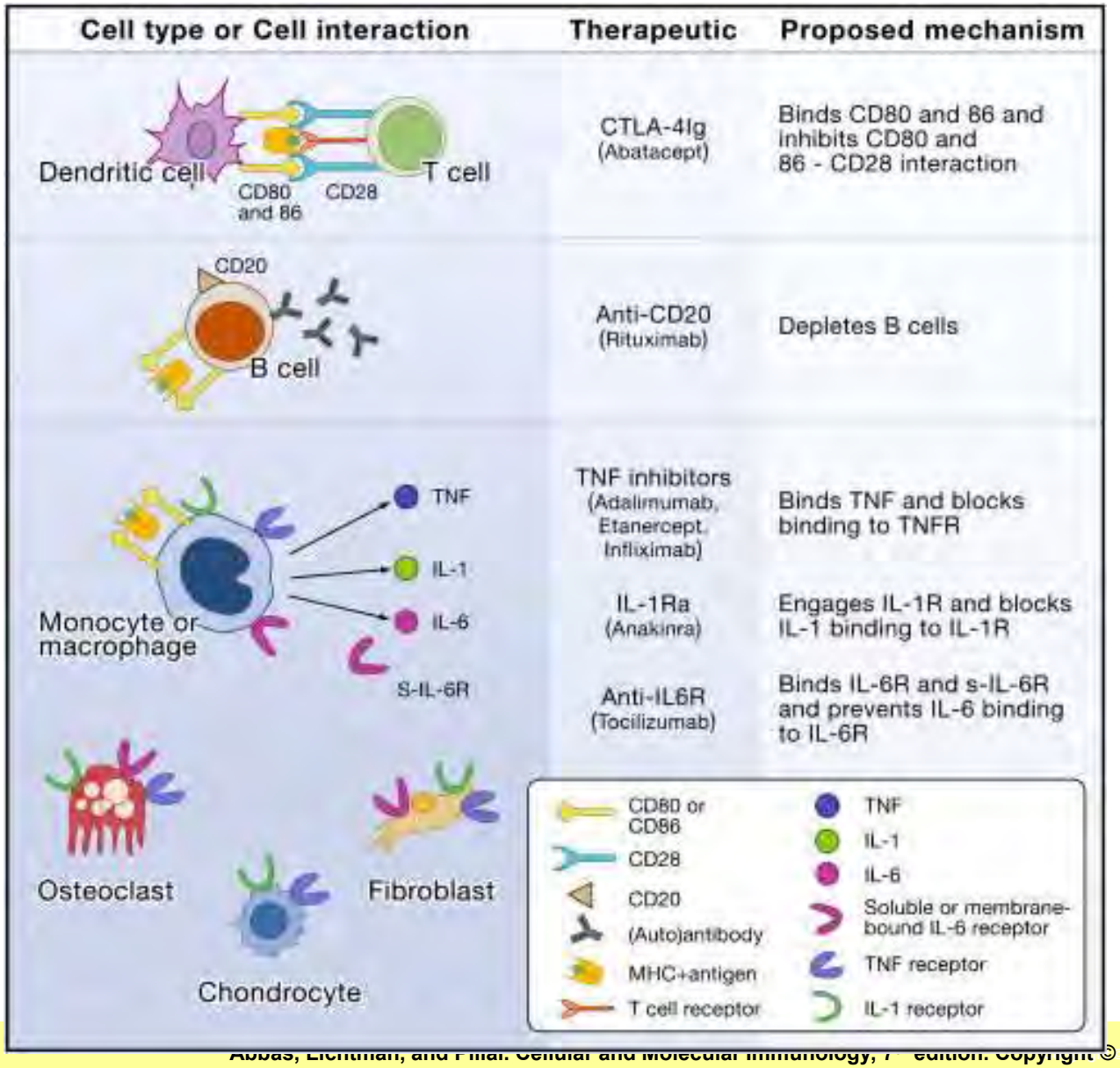
A TNF koncentráció függő hatásai gyulladásos reakcióban



A gyulladásos citokinek szisztémás hatásai

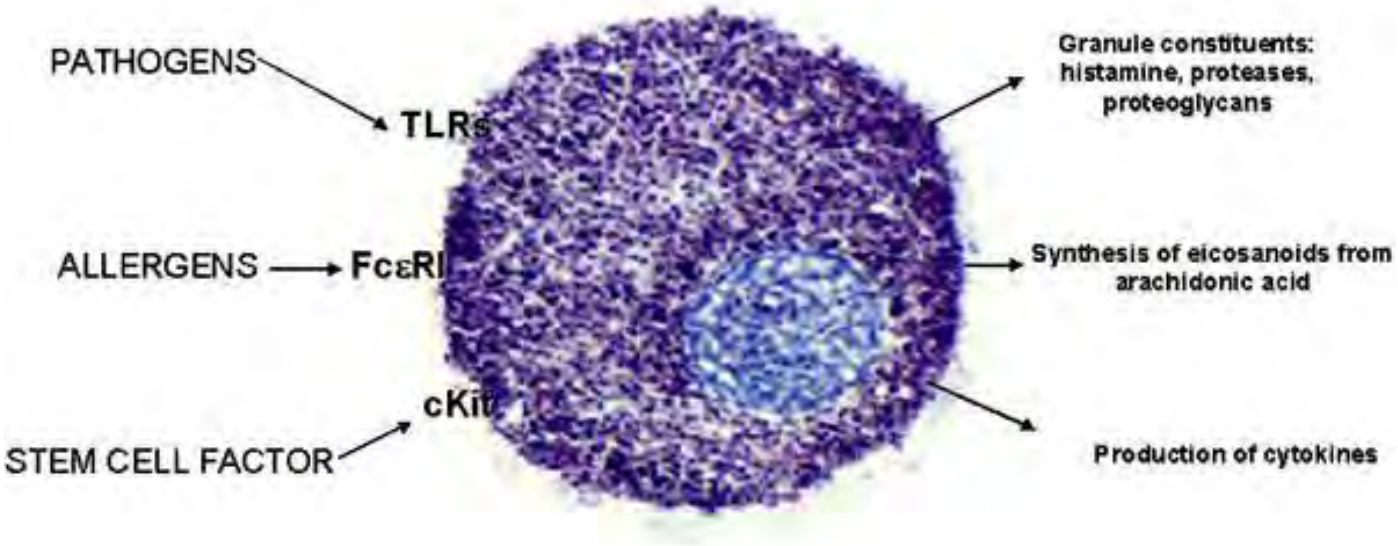


Terápiás célpontok immun-mediált gyulladásos kórképekben (IMID: RA, SLE, IBD, JIA, PsA)



Hízósejt aktiváció mechanizmusai és a citokinek

TLR4 – LPS →IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-13, without mast cell degranulation
TLR2 – peptidoglycan → mast cell degranulation and production of IL-4 and IL-5, IL-6, IL-13
TLR3,7,9 – Poly (I:C), CpG oligonucleotid → release of pro-infalmmatory cyítokines and chemokines



they express several hundred thousand high affinity receptors for IgE (FcεR1) and thus respond to IgE-directed antigens

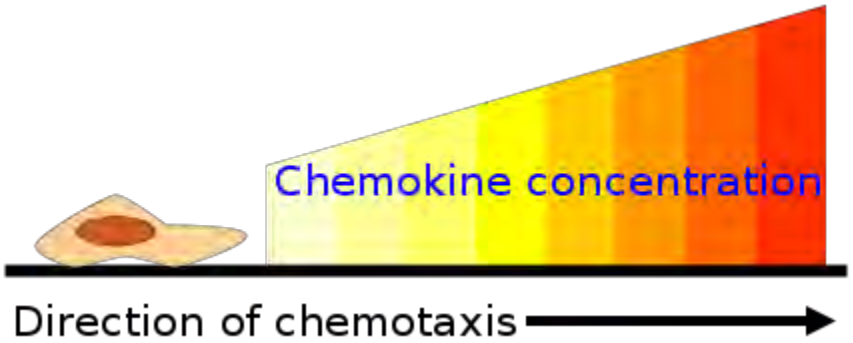
express the pathogen-recognizing Toll-like receptors (TLRs) which probably account for the ability of mast cells to mount an effective innate immune response

Kemokinek

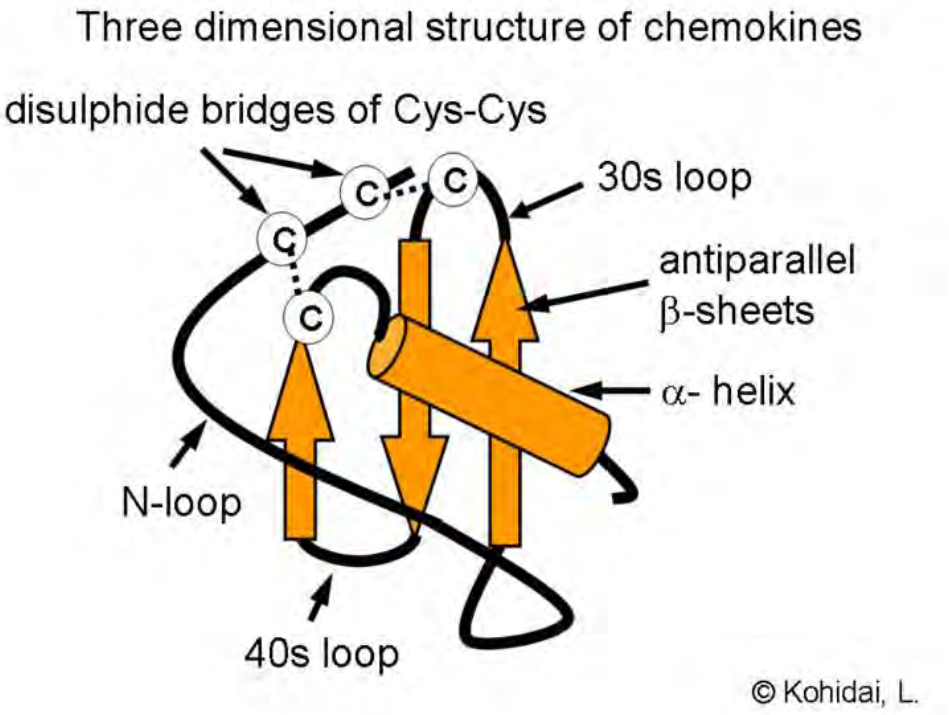
- Kemotaktikus citokinek: „csalogató” molekulák

Funkciójuk: Kemotaxis indukálása: - sejtek vándorlásának
- toborzásának irányítása
- adhéziójának fokozása

- Limfociták vándorlása a nyirokcsomóba
- Effektor limfociták „homing”-ja
- Fagocita sejtek vándorlása a gyulladásos területre
- Homeosztatikus kemokinek: normál immunszöveti szerkezet



Kemokinek szerkezete



- „kis citokinek”: MW: (8-10 kD)
- 4 konzervált helyen levő cisztein (C)→
- Görög kulcshoz hasonló harmadlagos szerkezet

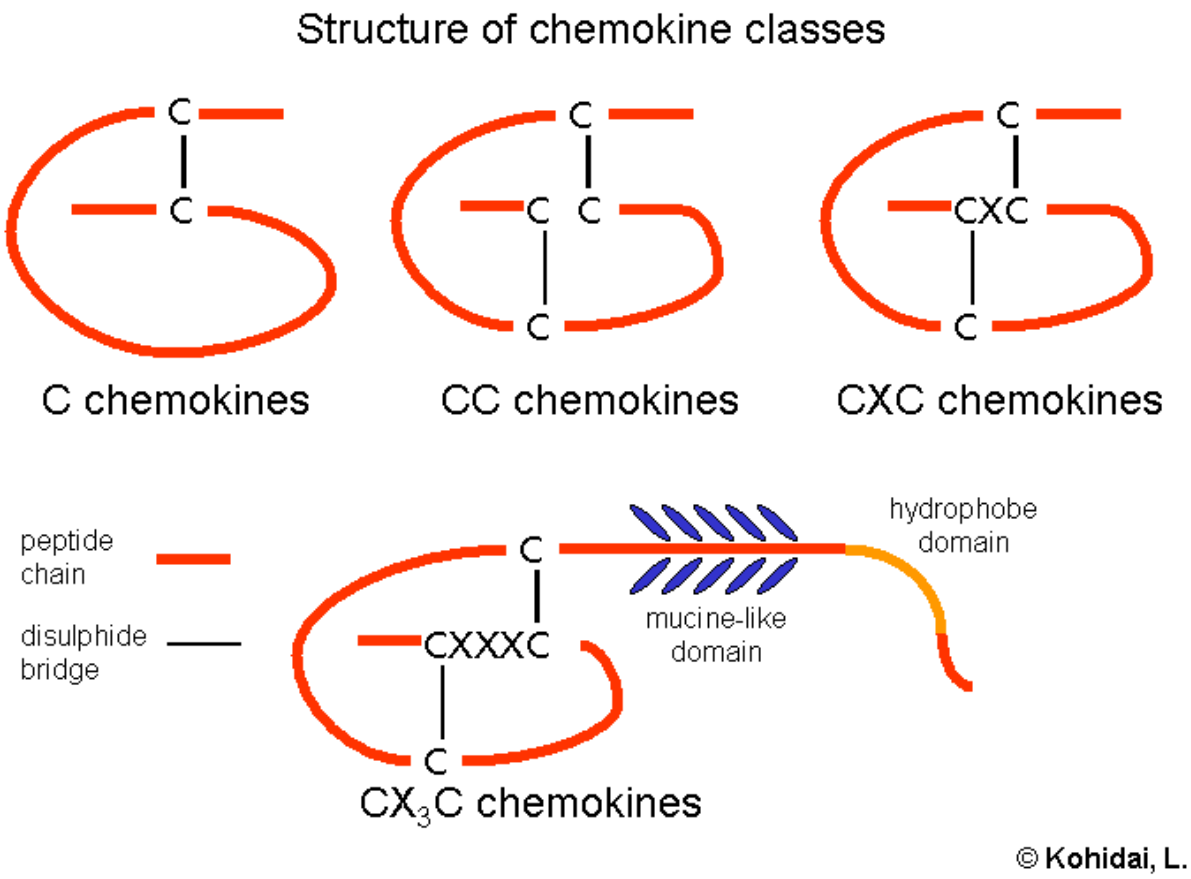
„C” elhelyezkedése alapján csoportosítás:

(Cysteinek megjelenése)

a kemokinek (CXC)

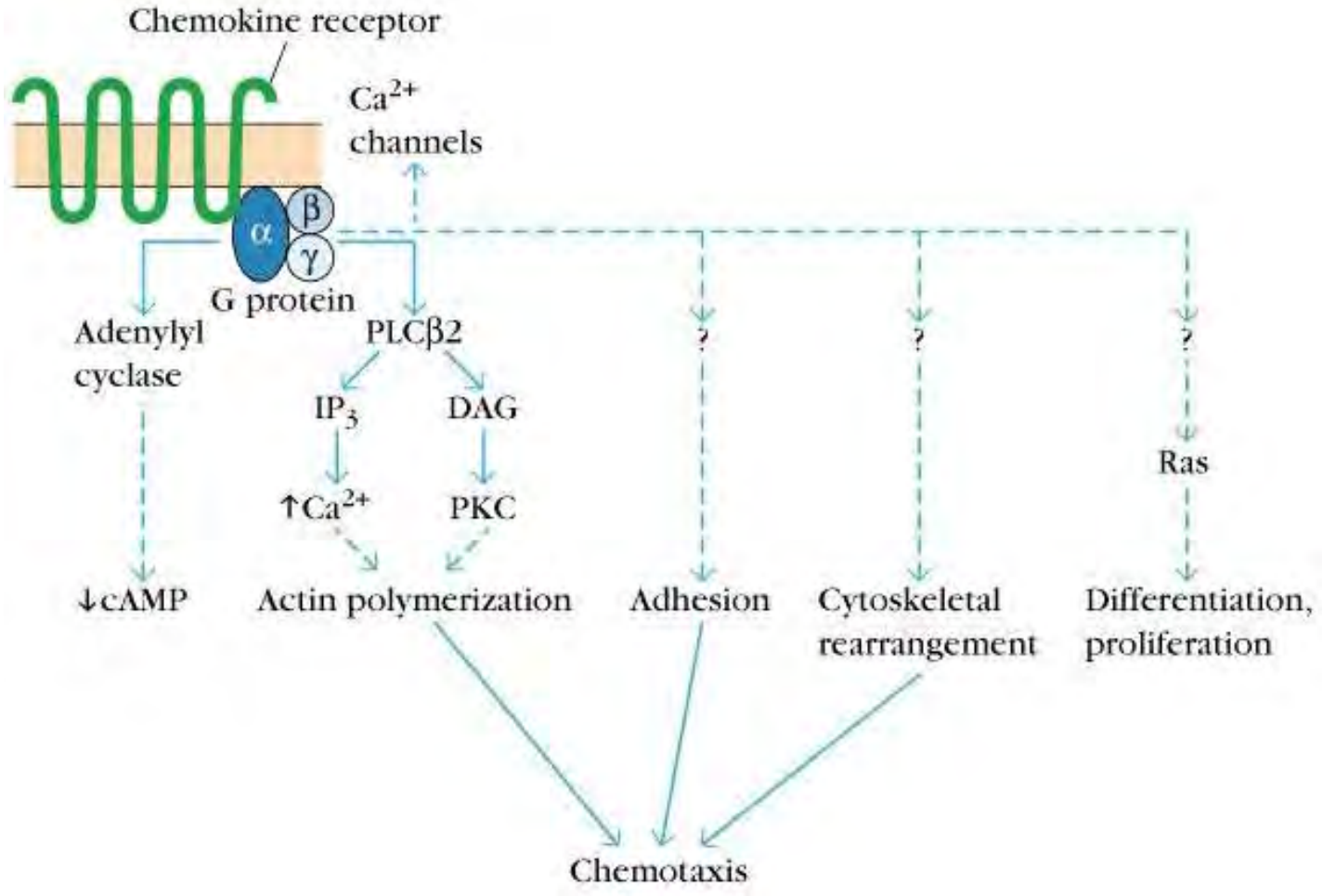
b kemokinek (CC)

g, d kemokinek

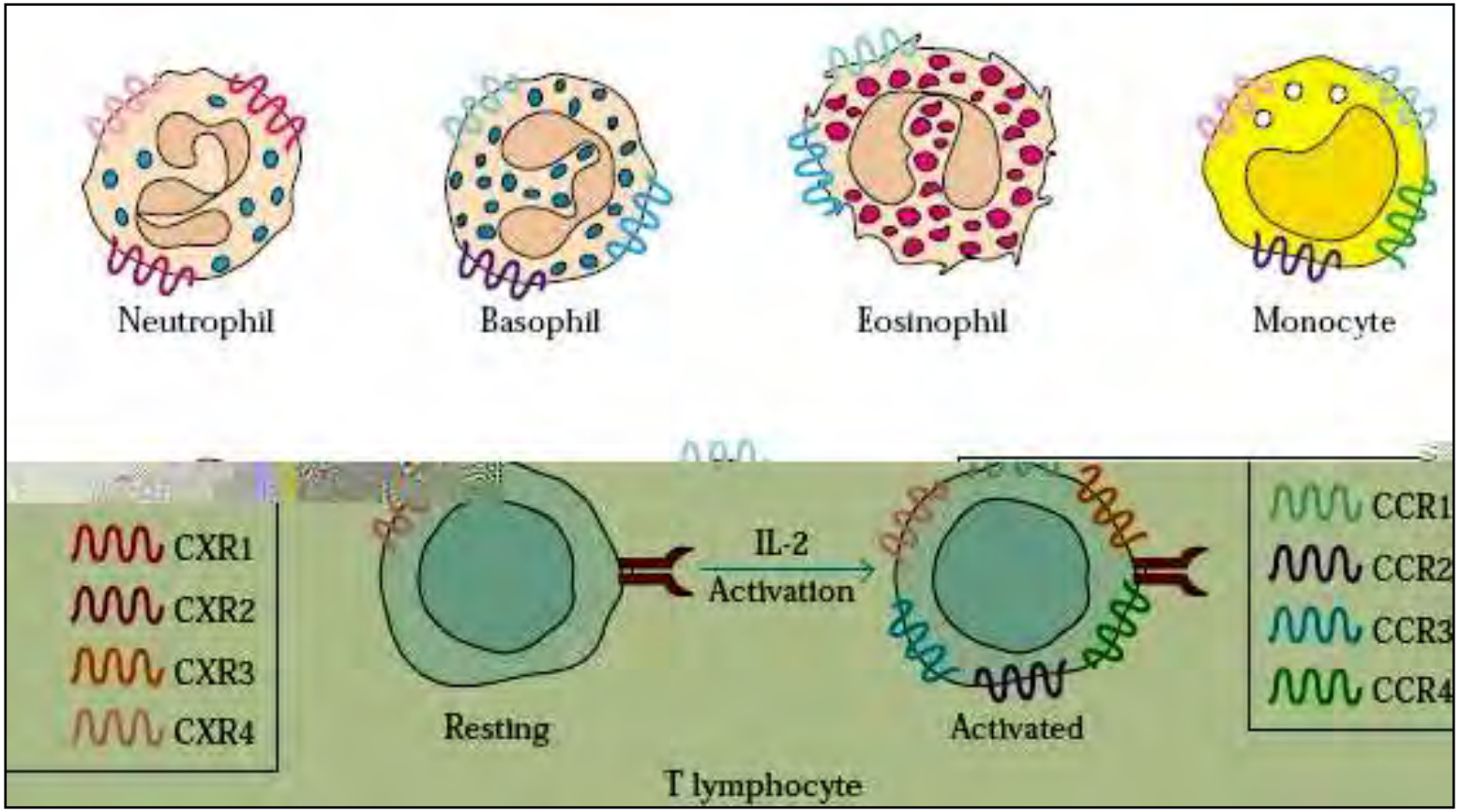


CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)

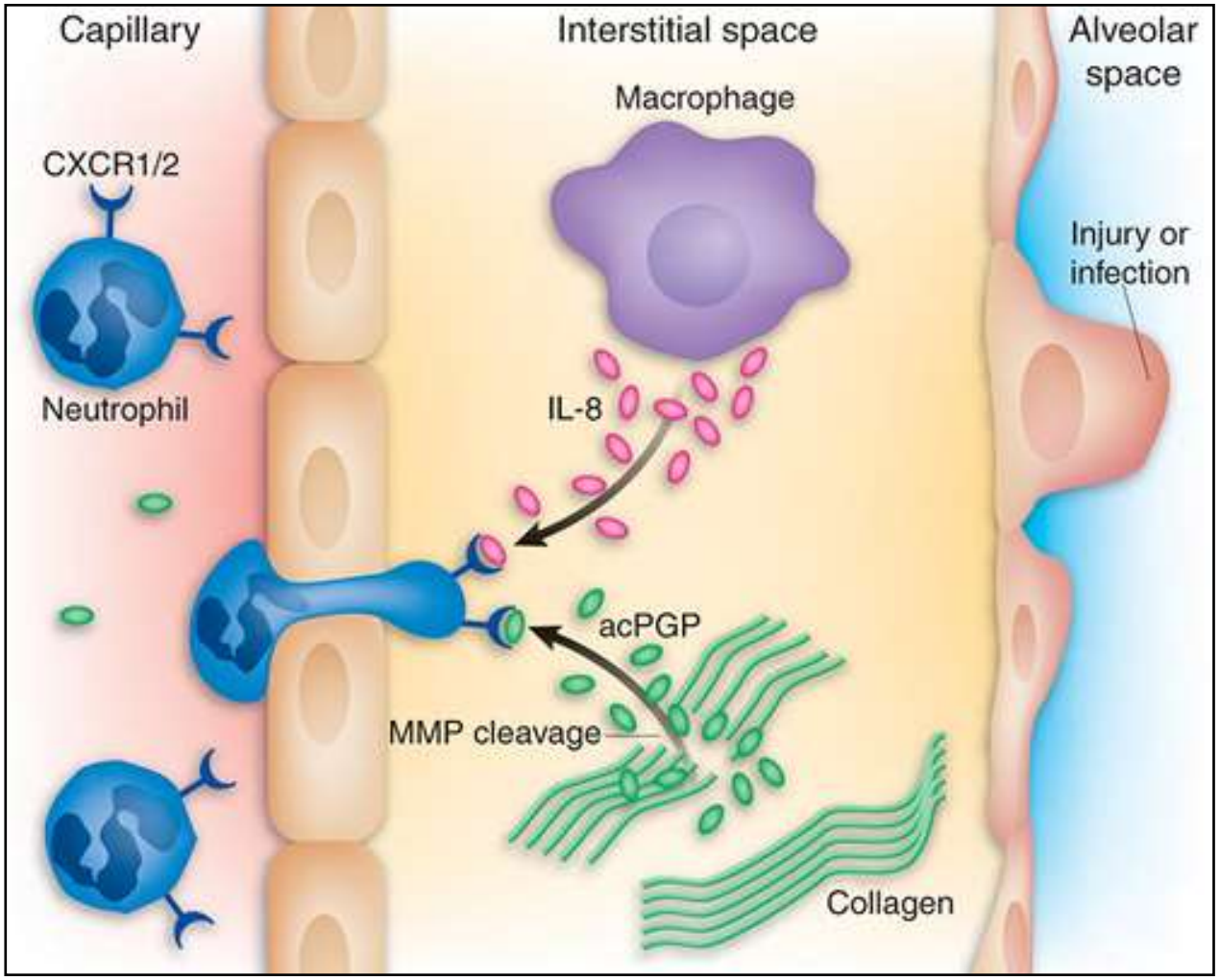
Chemokines signal through receptors coupled with G-proteins



Kemokin receptor expresszió aktiváció hatására

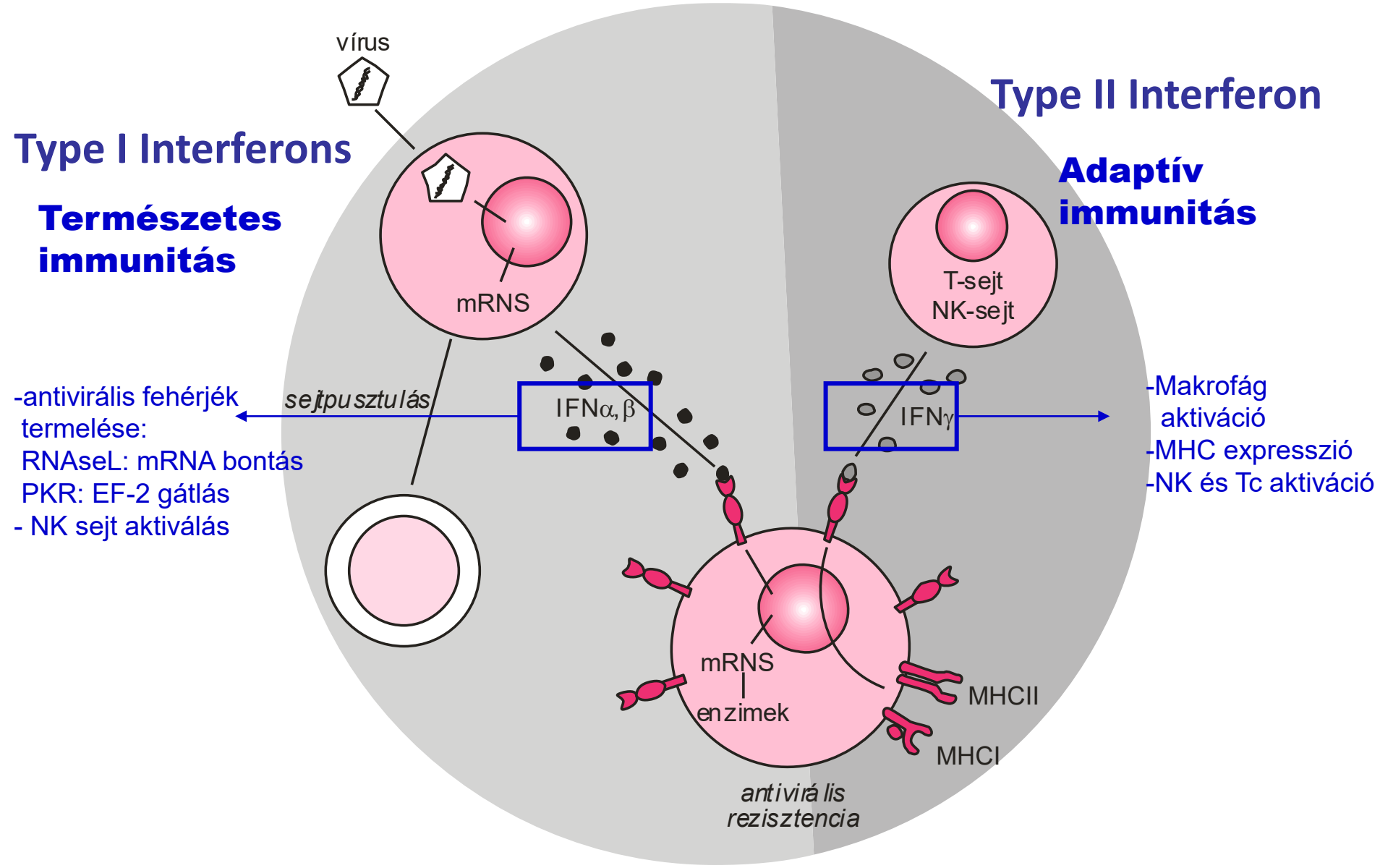


Recruitment of neutrophil granulocytes to the site of inflammation



CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF), C3a, C5a

Az interferonok antivirális hatásai:



Biologic Actions of Type I Interferons (2)

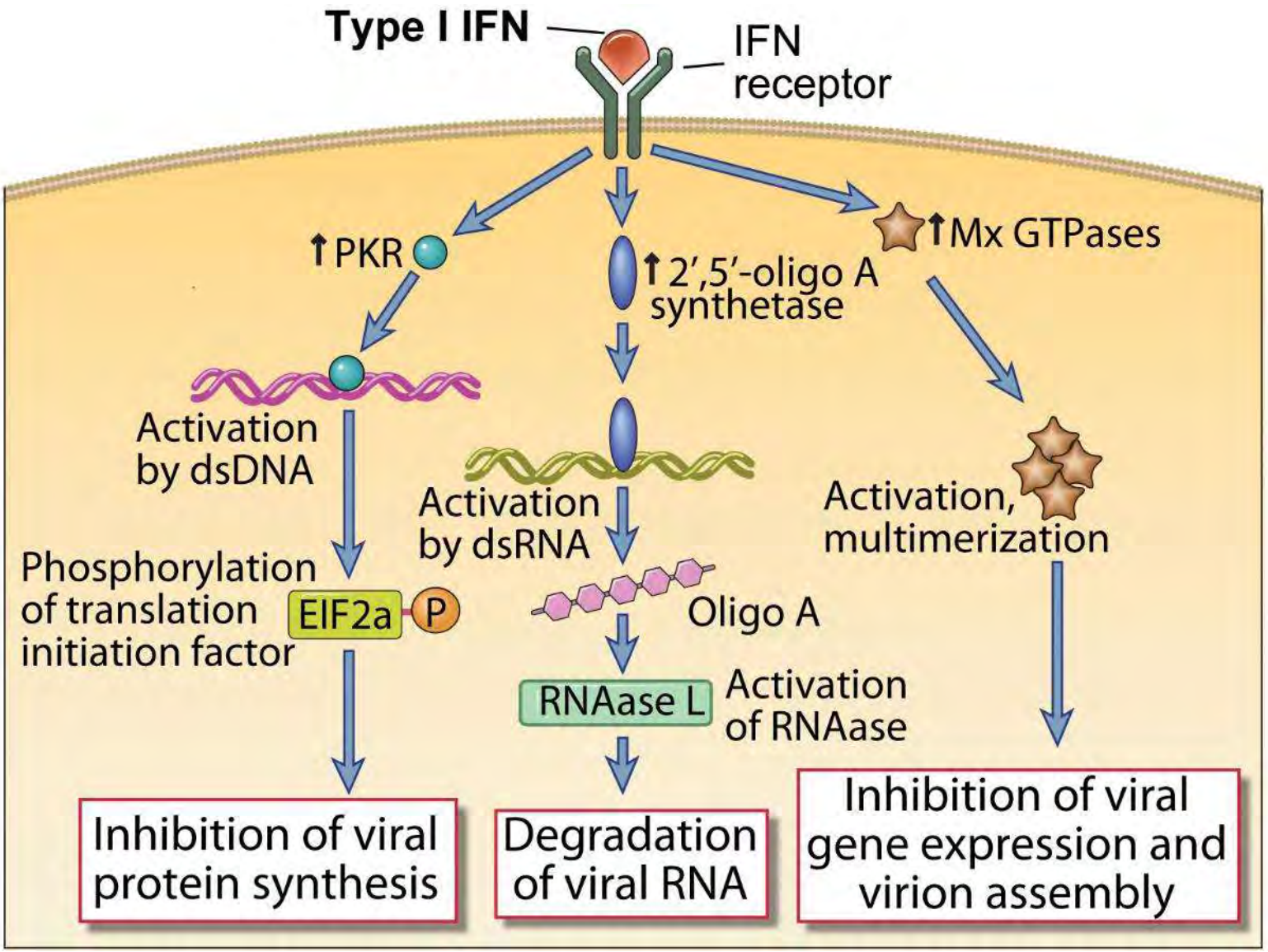
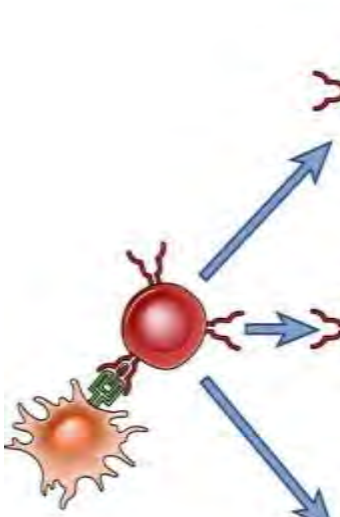


Fig. 4-15

A citokinek funkcionális csoportjai:

3. A specifikus immunválaszt szabályozó citokinek

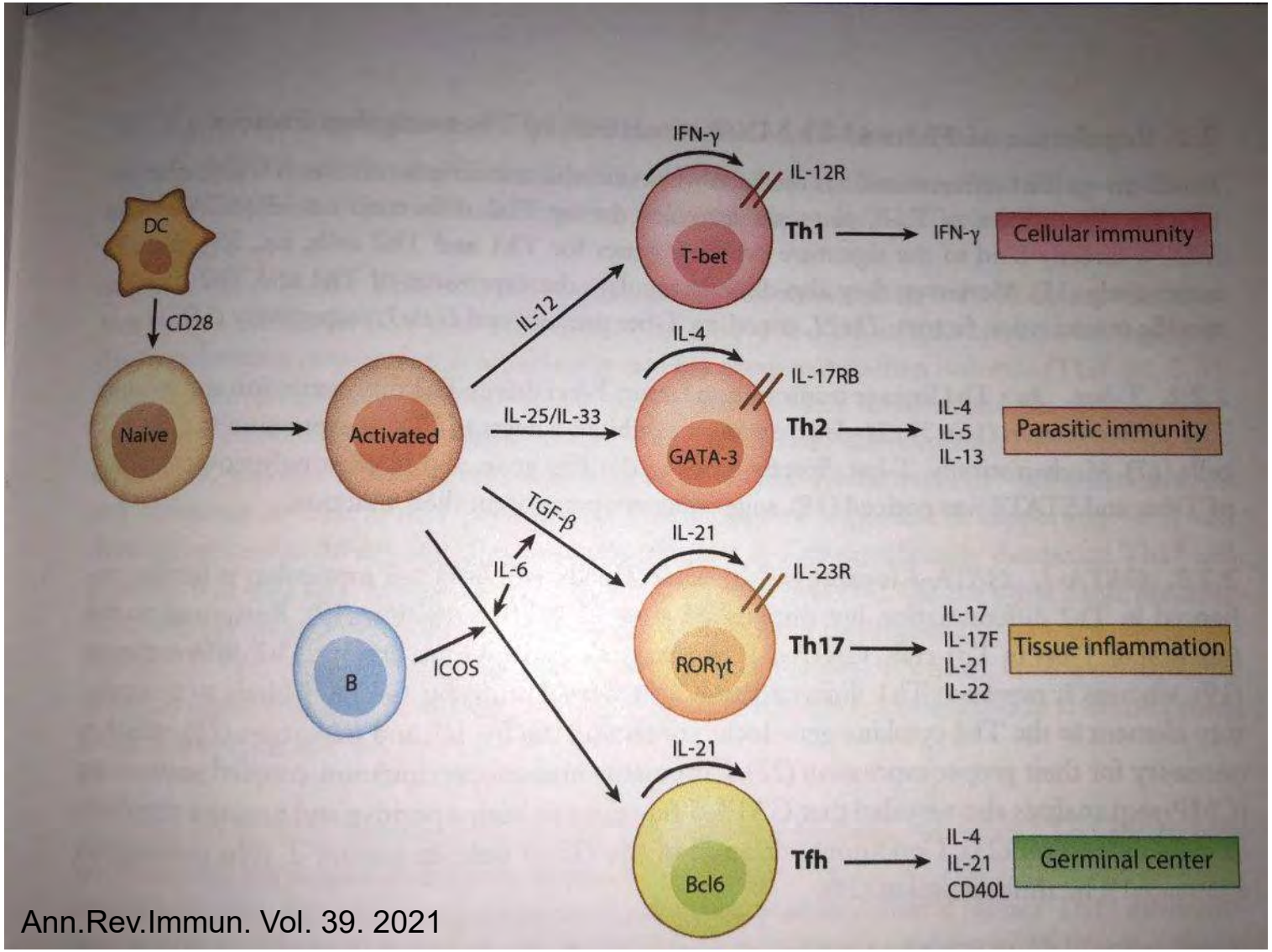
T_H1, T_H2, and T_H17 Subsets of $CD4^+$ T Cells



	Signature cytokines	Immune reactions	Host defense	Role in diseases
T_H1 cell	IFNγ	Macrophage activation; IgG production	Intracellular microbes	Autoimmune diseases; tissue damage associated with chronic infections
T_H2 cell	IL-4 IL-5 IL-13	Mast cell, eosinophil activation; IgE production; "alternative" macrophage activation	Helminthic parasites	Allergic diseases
T_H17 cell	IL-17A IL-17F IL-22	Neutrophilic, monocytic inflammation	Extracellular bacteria; fungi	Organ-specific autoimmunity

Fig. 9-13

Thelper sejt polarizáció



Ann.Rev.Immun. Vol. 39. 2021

Dendritikus sejt polarizáció

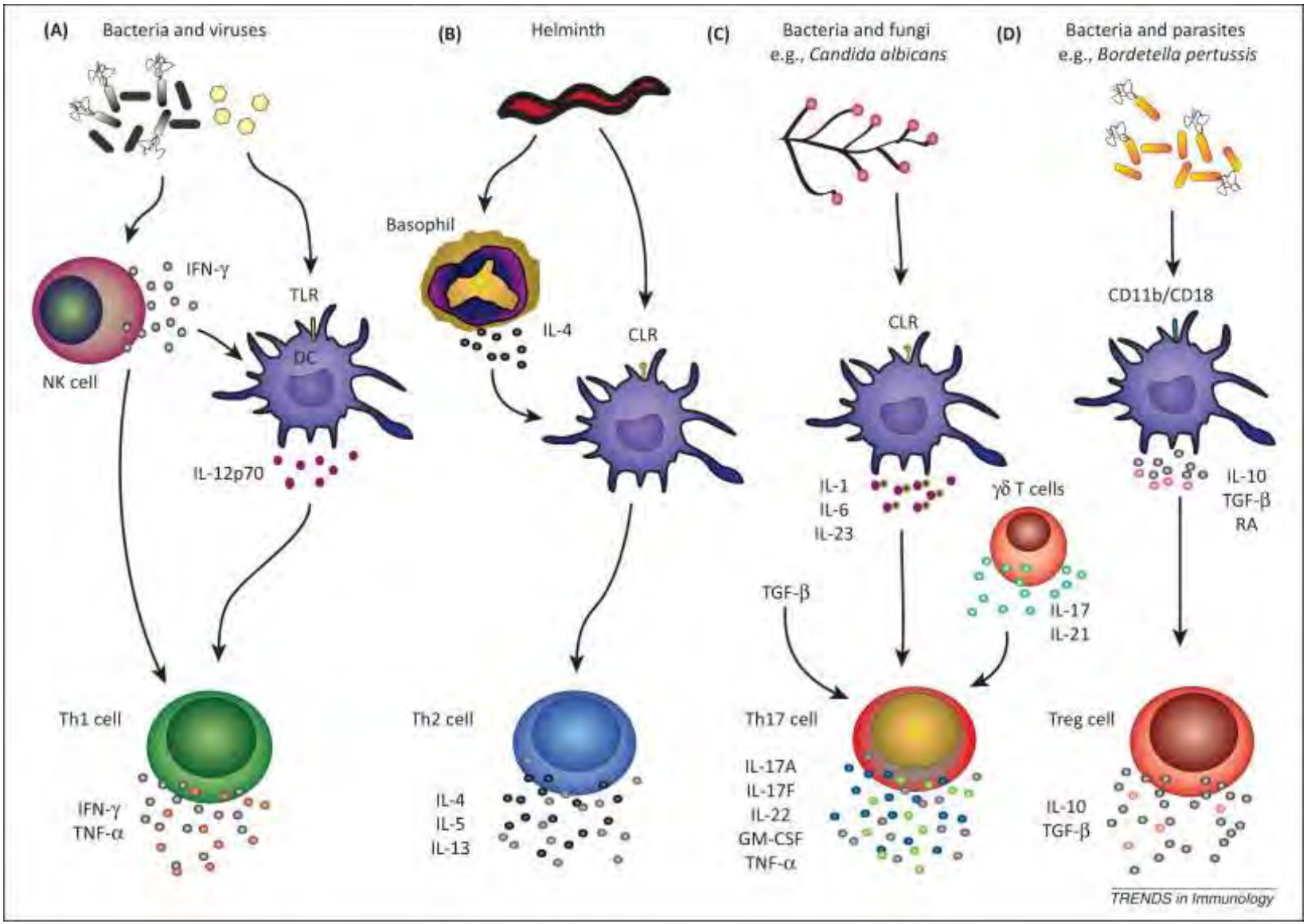
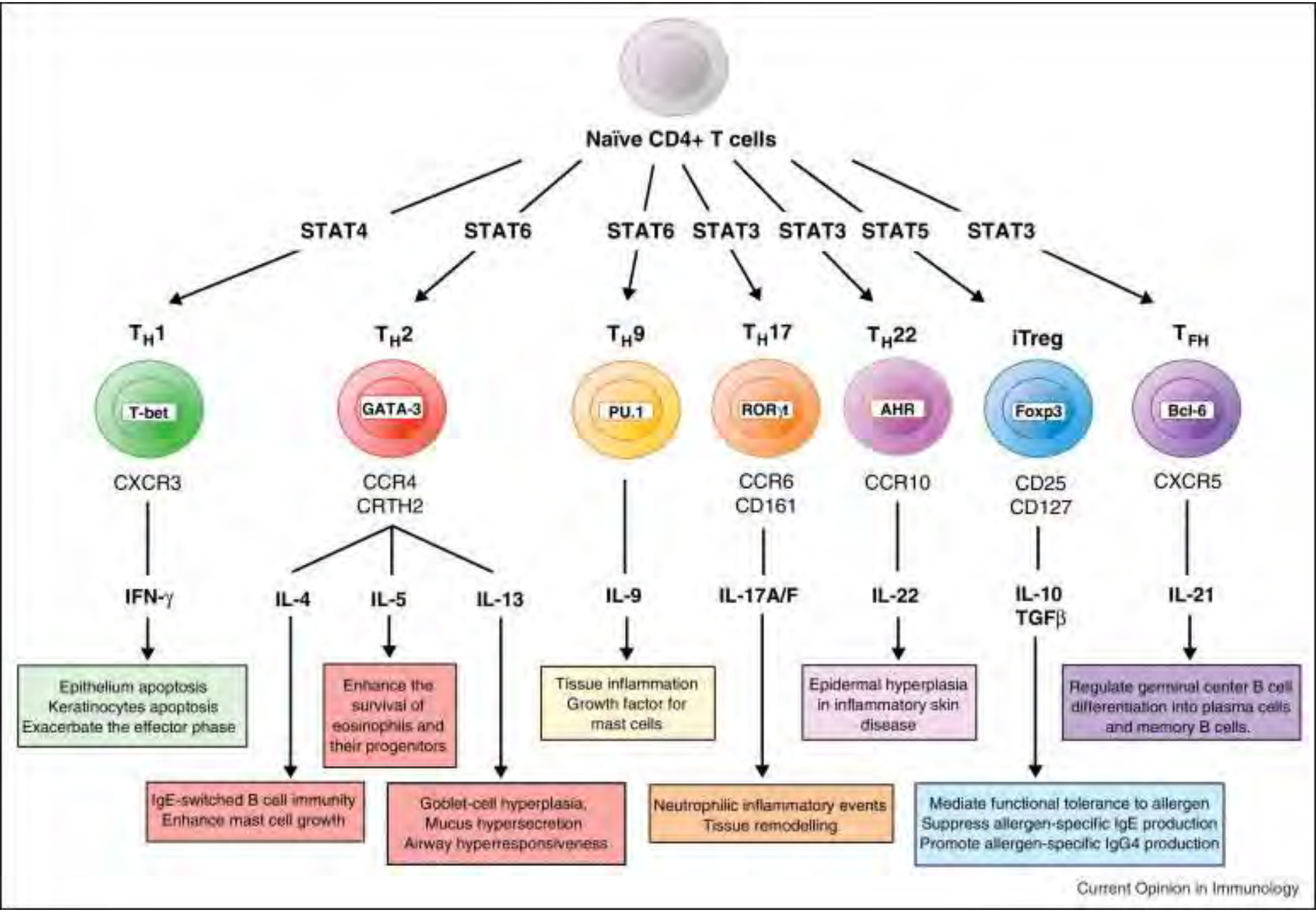
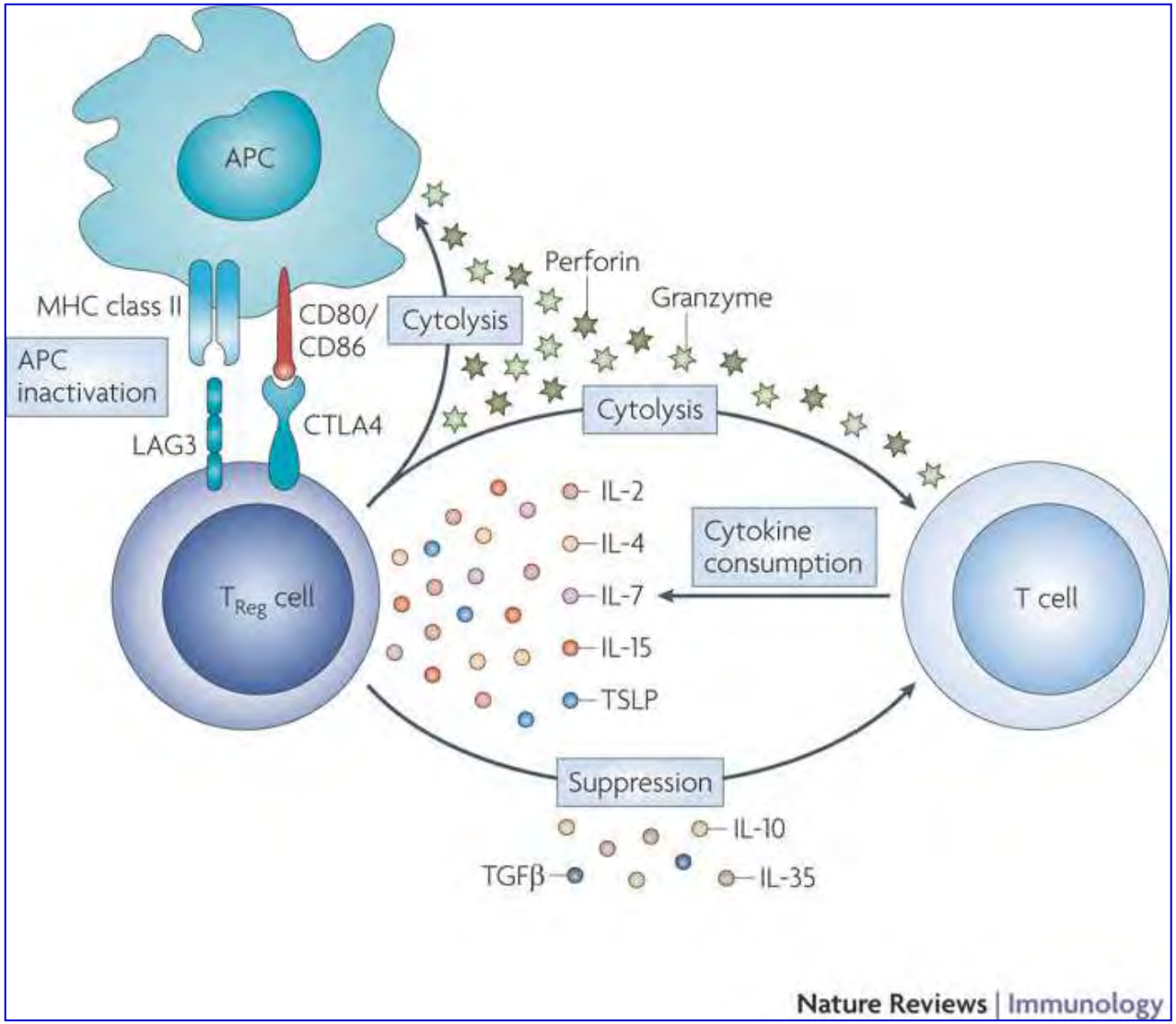


Figure 3

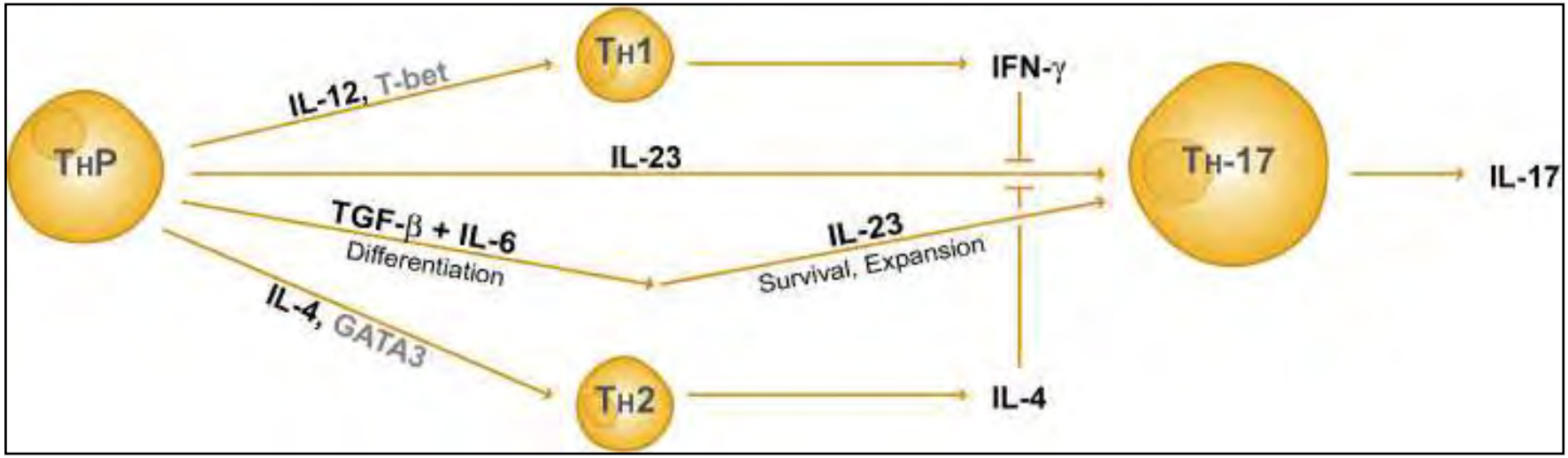
Subsets of immune cells. Classification of T helper cell subsets is also seen in other types of T cells and other lymphocytes. Abbreviations: ILC, innate lymphocyte; iNKT, invariant natural killer T cell; RORγ, RAR-related orphan receptor gamma; Tfh, T follicular helper cell; Th1, T helper 1 cell; Treg, regulatory T cell.


Naïve CD4+ T cells
STAT4
STAT6
STAT6
STAT3
STAT3
STAT5
STAT3
T_H1
T_H2
T_H9
T_H17
T_H22
iTreg
T_{FH}
T-bet
GATA-3
PU.1
RORγt
AHR
Foxp3
Bcl-6
CXCR3
CCR4
CRTH2
CCR6
CD161
CCR10
CD25
CD127
CXCR5
IFN-γ
IL-4
IL-5
IL-13
IL-9
IL-17A/F
IL-22
IL-10
TGFβ
IL-21
Epithelium apoptosis
Keratinocytes apoptosis
Exacerbate the effector phase
IgE-switched B cell immunity
Enhance mast cell growth
Enhance the survival of eosinophils and their progenitors
Goblet-cell hyperplasia,
Mucus hypersecretion
Airway hyperresponsiveness
Tissue inflammation
Growth factor for mast cells
Neutrophilic inflammatory events
Tissue remodelling
Epidermal hyperplasia in inflammatory skin disease
Mediate functional tolerance to allergen
Suppress allergen-specific IgE production
Promote allergen-specific IgG4 production
Regulate germinal center B cell differentiation into plasma cells and memory B cells.
Current Opinion in Immunology

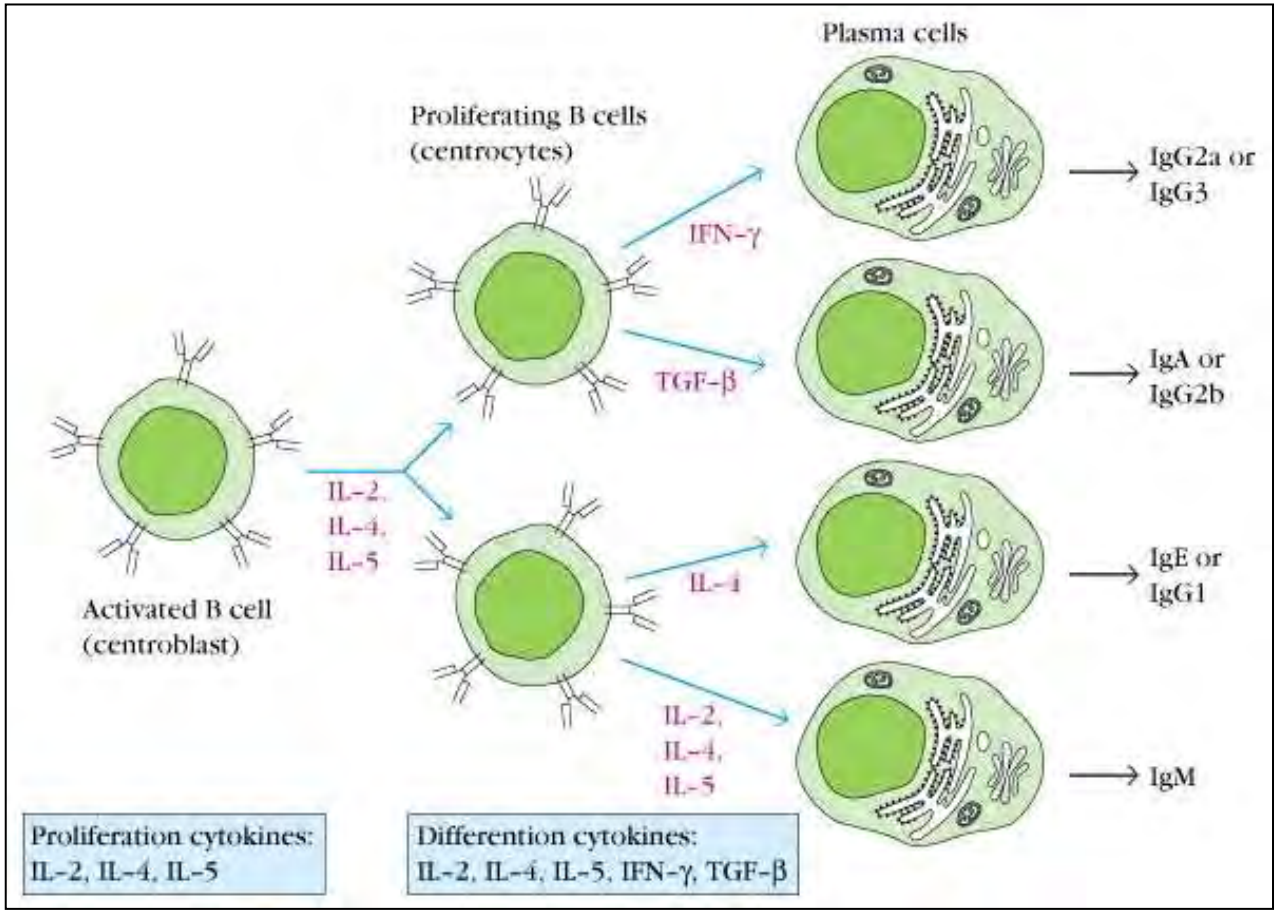
Mechanisms of T cell regulation by Treg cells



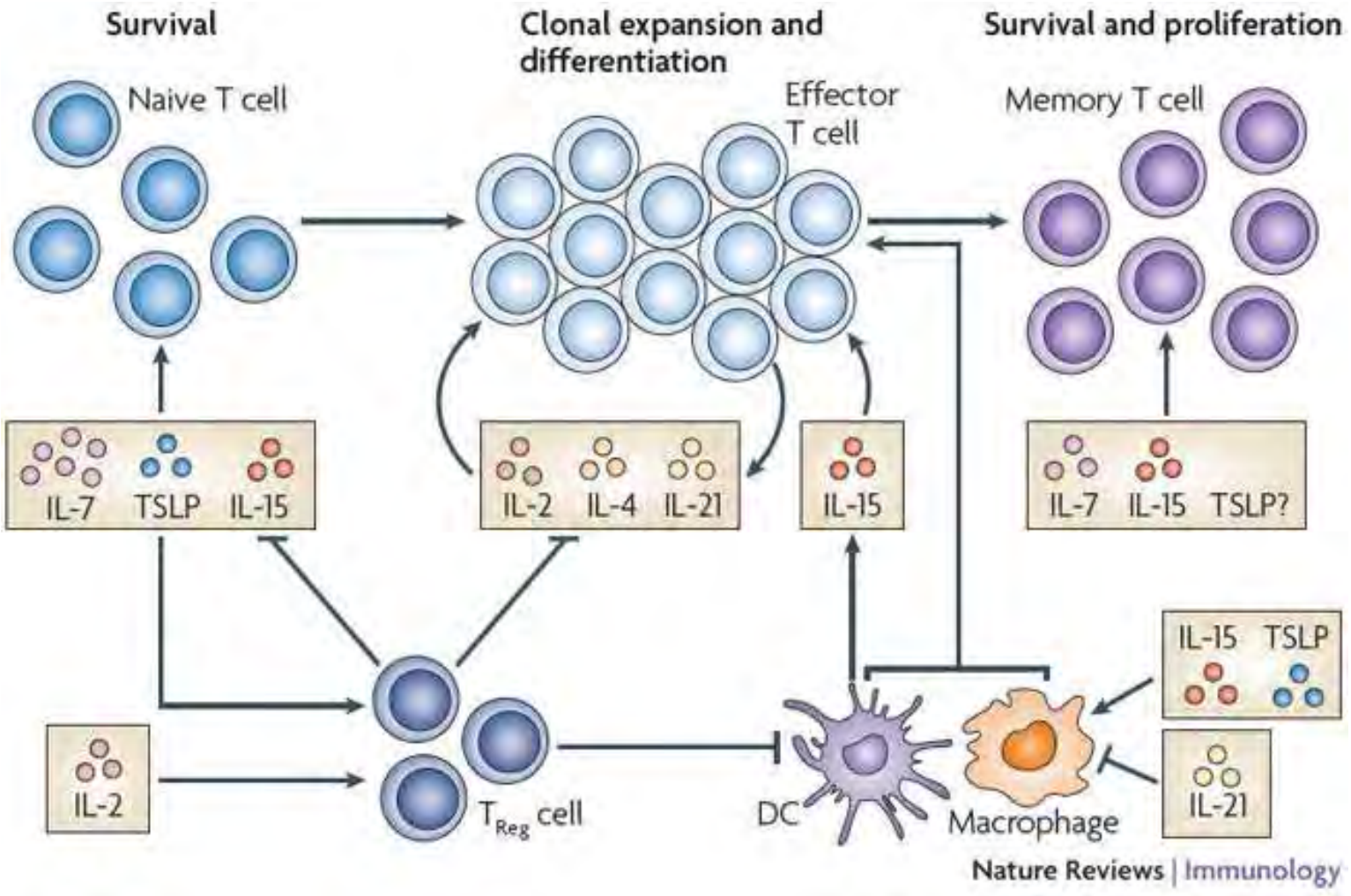
A CD4+ IL-17 termelő Th17 sejtek kialakulása



Cytokines regulate B cell activation, proliferation and isotype (class) switching



Citokinek szerepe a T sejt túlélésben: IL-7, IL-15



Vírusfehérjék mint citokin(R) homológok:

Virus	Product
Leporipoxvirus (a myxoma virus)	Soluble IFN-γ receptor
Several poxviruses	Soluble IFN-γ receptor
Vaccinia, smallpox virus	Soluble IL-1 β receptor
Epstein-Barr	IL-10 homolog
Human herpesvirus-8	IL-6 homolog; also homologs of the chemokines MIP-I and MIP-II
Cytomegalovirus	Three different chemokine receptor homologs, one of which binds three different soluble chemokines (RANTES, MCP-1, and MIP-1α)

Cytokine-Based Therapies In Clinical Use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade	Monoclonal antibody against TNF-α receptor	Rheumatoid arthritis
Interferon α-2a	Antiviral cytokine	Hepatitis B Hairy cell leukemia Kaposi's sarcoma
Interferon α-2b	Antiviral cytokine	Hepatitis C Melanoma
Interferon β	Antiviral cytokine	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon γ	Chronic granulomatous disease (CGD) Osteopetrosis
Neupogen	G-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of neutrophils Reduction of infection in cancer patients treated with chemotherapy
Leukine	GM-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of myeloid cells after bone-marrow transplantation
Neumega	Interleukin 11 (IL-11), a hematopoietic cytokine	Stimulates production of platelets
Epogen	Erythopoietin (hematopoietic cytokine)	Stimulates red-blood-cell production
Aldesleukin	Interleukin 2 (IL-2)	Metastatic renal cell cc., melanoma

Köszönöm a figyelmet

Tudásközpont

Zsolnay Negyed

Kodály-Központ

Kiállító Tér